

ТЕЗИСЫ СОВЕЩАНИЯ ПО АКТУАЛЬНЫМ ПРОБЛЕМАМ НЕЙРО- ПСИХОФАРМАКОЛОГИИ

III Республиканское совещание
по теме „Механизм действия
нейролептиков и транквилизаторов“

ТАРТУСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ЭССР
ЭСТОНСКОЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

ТЕЗИСЫ СОВЕЩАНИЯ
ПО АКТУАЛЬНЫМ
ПРОБЛЕМАМ НЕЙРО –
ПСИХОФАРМАКОЛОГИИ

III Республиканское совещание
по теме „Механизм действия
нейролептиков и транквилизаторов”

ТАРТУ 1980

Оформление обложки И.Кудисийм.

І. МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И ПРИМЕНЕ - НИЕ НЕЙРОЛЕПТИКОВ

ВЛИЯНИЕ ОДНОКРАТНОГО ВВЕДЕНИЯ АПОМОРФИНА НА БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ

А.М. Адамсоо, Э.Э.Васар

Кафедра психиатрии и кафедра физиологии
Тартуского университета, г. Тарту

По современным представлениям апоморфин (АПО) обладает дофаминостимулирующими свойствами. Однако по своему действию в эксперименте АПО отличается от других известных дофаминомиметиков, например, в отличие от л-ДОФА и фенамина не ухудшает состояния больных шизофренией, а, наоборот, введение АПО на фоне лечения нейролептиками ослабляет симптоматику.

Целью настоящего исследования явилось изучить влияние однократного введения АПО на больных с различными формами шизофрении на фоне психофармакотерапии.

Было исследовано 20 больных шизофренией, 11 мужчин и 9 женщин, в возрасте от 20 до 64 лет, средний возраст 40,4 лет, давность заболевания - от 1 года до 40 лет (в среднем 15,0 лет), в основном хронические больные с выраженной шизофренической симптоматикой. Больных с параноидным или парафреническим синдромом было 9, с маниакальным или гипоманиакальным синдромом - 6, с галлюцинаторным, гебефреническим, психосенсорным, ипохондрическим и субступорозным синдромами - по одному больному. Двое больных в период исследования психофармакотерапии не получали, четверо больных лечились литием, остальные - нейролептиками.

Психическое состояние больных регистрировалось при помощи клинической оценочной шкалы АМП, субъективное состояние больного регистрировалось шкалой самооценки до введения АПО, спустя 30 минут и 90 минут. Тест сложения по Крепелину, тесты тремора и теппинга были проведены до введения АПО и

спустя 15-30, 45-60 и 120-135 минут. В то же время регистрировались частота пульса и кровяное давление. АПО (3 мг) вводили в виде 1%-ного раствора в дозе 0,3 мл подкожно. Исследование проводилось по двойной слепой методике: больному вводили в один день АПО, а на другой день плацебо, причем ни больные, ни экспериментаторы не знали, когда был введен АПО, и когда плацебо. Кровь больных была исследована на содержание соматотропного гормона и пролактина до введения апоморфина и через 30 минут.

После введения АПО психическое состояние по оценкам шкалы АМП улучшилось у 12 больных, при даче плацебо — у 4 больных. Ухудшение состояния было отмечено соответственно у 4 и 3 больных, изменений не наблюдалось соответственно у 4 и 13 больных (табл.) Изменения в психическом состоянии появились в течение 30-60 минут после введения АПО, продолжительностью 30-60 минут. Улучшение психического состояния наблюдалось в основном в эмоциональной сфере: ослабли или исчезли напряженность и страх, поведение больных стало более свободным. У одного больного после введения апоморфина в течение 30-45 минут исчезли слуховые галлюцинации. У троих больных ослабела маниакальная симптоматика. К 90-120 минуте после введения АПО патологическая симптоматика возвращалась к исходному состоянию.

Тошнота или рвота наблюдались у 6 больных, в том числе у 2 больных, не получавших психотропного лечения. Изменения кровяного давления имели тесную корреляцию со сдвигами в психической сфере: у больных с психическими сдвигами под влиянием АПО наблюдалось снижение систолического и пульсового давления, а при отсутствии психических изменений эти показатели не изменились. Частота пульса мало изменялась под влиянием АПО по сравнению с контролем. У 10 больных АПО снижал интенсивность тремора. Показатели тестов сложения по Крепелину и теппинга не имели существенных различий при АПО и при плацебо.

Таблица

Изменения в состоянии больных психозами
после введения апоморфина и плацебо

Показатель	Снижение		Повышение		Без изменений	
	АПО плацебо		АПО плацебо		АПО плацебо	
АМП	12	4	4	3	4	13
Частота пульса	14	9	5	2	1	9
Кровяное давление	12	2	3	8	5	10
Тремор	10	2	3	7	3	7
Теплинг	0	2	5	4	12	9
Тест сложения	1	1	4	8	8	4

Результаты настоящего предварительного исследования указывают на значительное психотропное действие однократных малых доз апоморфина на больных психозами, выражающееся во временном ослаблении или исчезновении напряженности, тревоги, страха, агитации, слуховых псевдогаллюцинаций.

СОТНОШЕНИЕ АДРЕНО- И ДОФАМИНОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НЕЙРОЛЕПТИКОВ В ОПЫТАХ НА ИЗОЛИРОВАННОМ СПИННОМ МОЗГЕ КРЫС

И.И.Абрамец, И.В.Комиссаров

Медицинский институт им.А.М.Горького, Донецк

При суперфузии изолированного по Отсука-Кониши спинного мозга крыс (8-10 дней) в условиях сахарозного мостика показано, что норадреналин (НА) и дофамин (ДА) в концентрациях $3 \cdot 10^{-4}$ - $2 \cdot 10^{-3}$ М вызывают прямую гиперполяризацию мотонейронов. Этот феномен использован для количественной оценки методом Шилда степени антагонизма НА и ДА с нейролептиками (НЛ). Оказалось, что активность НЛ как антагонистов НА различается в 1000, а как антагонистов ДА - в 250 раз.

По соотношению адрено- и дофаминолитической активности изученные НЛ подразделяются на 3 категории. Первую составляют НЛ с высокой адренолитической активностью: дроперидол ($ра_2=7,0\pm 0,4$), аминазин ($6,6\pm 0,3$), левомепромазин ($6,3 \pm 0,4$). Кроме дроперидола, они обладают также высокой дофаминолитической активностью ($ра_2=6,5$). Вторая группа включает галоперидол, трифтазин, фторфеназин, дофаминолитическая активность которых ($ра_2=6,6-7,6$) на 2,5-3 порядка превышает адренолитическую ($ра_2=4-4,9$). Третью группу составляют клозапин, тиоридазин и тиопроперазин, обнаруживающие умеренную и равную степень антагонизма ($ра_2=5,0-5,6$) к обоим катехоламинам.

Сопоставление степени антагонизма некоторых НЛ с НА и ДА в их совместном действии на мотонейроны со способностью НЛ усиливать высвобождение ^{14}C -НА срезами коры мозга крыс при электрической их стимуляции (5 Гц, 2 мс, 12 мА, 2 мин) показывает, что дроперидол и аминазин (усиливают высвобождение на 61-117%) действует преимущественно постсинаптически, а фторфеназин и особенно галоперидол (усиливают высвобождение на 205-248%) обладают выраженным как пост-, так и пресинаптическим действием.

ПРИНЦИПЫ СОВРЕМЕННОЙ РАЦИОНАЛЬНОЙ ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИИ

Г.Я. Авруцкий

Московский институт психиатрии МЗ РСФСР, г. Москва

Психофармакотерапия, являющаяся одним из разделов клинической психофармакологии, занимается разработкой и внедрением в практику наиболее рациональных методов лекарственного лечения психических заболеваний и представляет как бы промежуточный раздел между клинической психиатрией и фармакологией. Истекшие четверть века ознаменовались невиданно широким внедрением психотропных средств в психиатрическую практику, приведшими к существенным изменениям в клинической картине и течении психических заболеваний (лекарственный патоморфоз). Это, в свою очередь, потребовало разработ-

ки новых подходов к проблемам реабилитации, положения душевнобольных в обществе, организации психиатрической помощи, а также пересмотра ряда ставших традиционными принципов психофармакотерапии.

Шаблонное применение, особенно в течение длительного времени, низких и средних и даже высоких доз, но индивидуально заниженных для данного больного, вследствие уже возникшей адаптации к медикаменту или большей степени злокачественности заболевания, как правило, приводит к переходу заболевания в торпидное вялое течение, резко увеличивает число незавершившихся редуцированных, нередко затянувшихся не только на месяцы, но и на годы, приступов. Таким образом возникает "ятрогенная" резистентность к терапии. С другой стороны, при неадекватном, клинически необоснованном лечении психотропными средствами, хотя и не бывает столь драматических последствий, как при фармакотерапии соматических заболеваний, однако развиваются с течением времени достаточно тяжелые формы "лекарственной патологии" с социальной дезинтеграцией, госпитализмом, вплоть до развития "фармакогенного дефекта", особенно часто встречающиеся при необоснованно длительном лечении нейролептическими средствами.

Все эти и ряд других "издержек" массовой и длительной психофармакотерапии должны предупреждаться и преодолеваются путем рационализации тактики фармакотерапии.

Сюда относятся методы интенсивной обрывающей терапии, предполагающей, на основе обязательной клинической обоснованности, получение максимального терапевтического эффекта в минимальные сроки для преодоления затягивающего действия психотропных средств и развития адаптации к ним при длительном применении. Они включают в себя применение ударных доз (в отдельных резистентных случаях вплоть до сверхвысоких), полинейролепсии, политимованалепсии, полинейротимованалепсии, а также альтернативных психофармакотерапии методов в виде разных модификаций внезапной отмены психотропных средств.

Уже значительный опыт применения этих методов в психиатрической практике показал их эффективность, однако в то же время они требуют углубленного теоретического обоснования путем совместных исследований фармакологов и клиницистов.

ИССЛЕДОВАНИЯ МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ НЕЙРОЛЕПТИКОВ

Л.Х.Алликметс

Кафедра фармакологии Тартуского университета,
г.Тарту

Изменения поведения и психических процессов у человека и поведения животных под влиянием нейролептиков зависят прежде всего от функциональной перестройки в нейромедиаторных системах центральной нервной системы, происходящей под влиянием этих веществ. Изменения поведения, вызванные одно — кратным и курсовым применением нейролептиков, имеют различные нейрохимические основы механизма действия. При однократном введении специфических нейролептиков с выраженной антипсихотической активностью (галоперидол, перфеназин и др.) прежде всего усиливается кругооборот дофамина (синтез и катаболизм) из-за блокады постсинаптических дофаминовых рецепторов. Это коррелируется с выраженным каталептогенным действием этих нейролептиков и антагонизмом к апоморфиновой агрессивности и стереотипии у крыс. В серотонин- и норадренергической системах изменения незначительны.

При однократном введении нейролептиков общетормозного типа действия (хлорпромазин, левомепромазин, хлорпротиксен), кроме ускорения кругооборота дофамина, можно наблюдать и усиление катаболизма серотонина. Это свидетельствует о блокаде серотониновых рецепторов либо на пост-, либо на пресинаптическом уровне. Имеется корреляция между транквилизирующим действием нейролептиков и ускорением оборота серотонина.

При хроническом введении (в течение 10, 15 или 21 дня) нейролептиков происходит адаптационная перестройка этих нейромедиаторных систем, развивается толерантность к их поведенческим эффектам (катаlepsия, седативный и транквилизирующий эффекты). Параллельно ослабляется и исчезает их усиливающее влияние на катаболизм дофамина и серотонина и повышается чувствительность этих нейромедиаторных систем к агонистам (Д-ДОФА, апоморфин, 5-ОТФ).

Синдром отмены хронического введения (2-3 недели) нейролептиков в опытах на крысах самцах характеризуется следующими проявлениями гиперчувствительности дофаминовых рецепторов: 1) усиливаются апоморфиновая и фенаминовая стереотипии; 2) усиливается апоморфиновая агрессивность; 3) усиливается агрессивность, вызванная электроболевым раздражением; 4) снижается скорость синтеза и катаболизма дофамина; 5) ослабляется каталептогенное действие нейролептиков. Эти проявления наиболее выражены в течение 5-7 дней после отмены инъекции нейролептиков. После хронического введения хлорпромазина и левомепромазина несколько усиливаются и эффекты агонистов серотонина. Эта гиперчувствительность дофаминовых и серотониновых рецепторов, характеризующая развитие адаптационной перестройки компенсаторного характера вследствие их длительной блокады нейролептиками, проходит на 9-12 день после отмены хронического введения препарата.

Исследование изменений чувствительности дофаминовых и серотониновых рецепторов в головном мозге при длительном применении и после отмены нейролептиков позволило выяснить нейрохимические причины поведенческих изменений и побочных эффектов этих препаратов. Учитывая эти последовательные изменения чувствительности рецепторов, можно умело направлять действие антипсихотических веществ и предупреждать нежелательные изменения в моторике и в эмоциональной сфере при их клиническом применении.

Параллельное с нейролептиками хроническое введение хлорида лития предупреждает развитие гиперчувствительности дофаминовых рецепторов. В этом случае при отмене нейролептической терапии эффекты агонистов дофамина не усиливаются. Однократное введение лития на фоне синдрома отмены хронического введения нейролептиков не влияет на гиперчувствительность рецепторов. Механизм этого избирательного действия лития при хроническом введении остается открытым. Несомненно, что фармакологические исследования именно хронического применения нейролептиков позволяют нам более детально выяснить молекулярный механизм разностороннего действия этих веществ.

ДЕЙСТВИЕ МЕТАБОЛИТОВ ДОФАМИНА, НОРАДРЕНАЛИНА И СЕРОТОНИНА ПРИ ИХ ВВЕДЕНИИ В ХВОСТАТОЕ ЯДРО И ЖЕЛУДОЧКИ МОЗГА НА МОТОРИКУ КРЫС

Л.Х.Алликметс, М. Стэнли

Кафедра фармакологии Тартуского университета и
кафедра психиатрии Нью-Йоркского университета

Как известно, некоторые группы нейротропных веществ (нейролептики, наркотические анальгетики, М-холиномиметики и др.), вызывающие у подопытных животных каталепсию или кататоническое состояние, выраженно повышают уровень метаболитов дофамина в головном мозге. Имеется также несколько сообщений о прямом нейротропном действии некоторых метаболитов моноаминов. Целью нашего исследования было изучение действия метоксилированных и неметоксилированных кислотных метаболитов дофамина, норадреналина и серотонина на ориентировочно-исследовательскую реакцию и на каталепсию. Опыты проводились на крысах в условиях хронического эксперимента. Для введения в боковые желудочки мозга использовались вживленные полиэтиленовые канюли, для билатерального введения в хвостатые ядра — вживленные металлические (направляющие) канюли. Объем инъекции в желудочки мозга составлял 5–10 мкл, в хвостатое ядро — 1–1,5 мкл. Вещества растворялись в изотоническом растворе хлорида натрия. Контрольные опыты проводились этим же физиологическим раствором, имитирующим pH раствора исследуемого метаболита.

В работе использовались гомованилиновая кислота (ГВК), диоксифенилуксусная кислота (ДОФУК), ванилинминдальная кислота (ВМК), метоксифенилэтилгликол (МОФЭГ) и 5-оксииндолуксусная кислота (5ОИУК). Ориентировочно-исследовательская реакция определялась в течение трех минут в актометре, отдельно регистрирующем вертикальные и горизонтальные перемещения животного. Каталепсия определялась суммарно в секундах сохранения двух поз.

При внутрижелудочковом введении (табл. I) лишь ГВК оказывала каталептический эффект, подавляя и ориентировочную реакцию. Это действие значительно усиливается на фоне пробене-

цида, задерживающего выход ГВК из центральной нервной системы. Остальные метаболиты (ДОФУК, ВМК, 5-ОИУК, МОФЭГ) при внутрижелудочковом введении не проявляли каталептического действия.

Таблица I

Влияние метаболитов дофамина, норадреналина, серотонина при внутрижелудочковом введении на моторику крыс. Приведены средние арифметические и доверительные границы при $P \leq 0,05$, достоверные изменения отмечены *

Вещество	Доза	Кол-во живот- ных	Каталеп- сия (сек)	Ориентировочная реак- ция (3 мин)	
				кол-во вставаний	кол-во отсеков
Контроль, физиол.р-р	10 мкл	16	2,7 \pm 0,12	9,8 \pm 1,0	15,4 \pm 1,4
ГВК	25 мкг	8	7,3 \pm 1,25*	8,1 \pm 1,2	12,8 \pm 2,0
ГВК	50 мкг	13	7,5 \pm 1,4 ⁺	4,1 \pm 0,75*	6,5 \pm 0,9 ⁺
ГВК	100 мкг	6	4,0 \pm 0,2	12,8 \pm 1,0 ⁺	24 \pm 1,7*
Пробенецид (в/б)	200мг/кг	6	13,0 \pm 2,4	3,3 \pm 0,5	7,8 \pm 1,4
Пробенецид + ГВК	50 мкг	8	54,1 \pm 14,9*	1,8 \pm 0,55*	5,4 \pm 1,4
Контроль, физиол.р-р	10 мкл	6	3,4 \pm 0,25	8,4 \pm 2,1	13,6 \pm 1,8
ДОФУК	50 мкг	6	3,1 \pm 0,4	9,6 \pm 1,8	14,2 \pm 1,2
ДОФУК	100 мкг	5	2,1 \pm 0,3	12,0 \pm 1,1*	16,4 \pm 2,1
Контроль, физиол.р-р.	10 мкл	7	3,4 \pm 0,3	4,4 \pm 1,0	7,2 \pm 1,2
МОФЭГ	50 мкг	6	5,7 \pm 0,6	4,6 \pm 0,6	7,6 \pm 1,1
МОФЭГ	100 мкг	6	5,3 \pm 1,1	2,5 \pm 0,33	11,1 \pm 1,4*
ВМК	50 мкг	6	4,8 \pm 1,1	4,1 \pm 0,5	6,3 \pm 1,2
ВМК	100 мкг	6	3,5 \pm 0,3	7,0 \pm 1,26*	12,5 \pm 2,4*
Контроль, физиол.р-р	10 мкл	6	2,4 \pm 0,2	8,6 \pm 0,8	14,5 \pm 1,8
5-ОИУК	50 мкг	5	2,6 \pm 0,14	7,4 \pm 1,2	14,7 \pm 2,1
5-ОИУК	100 мкг	5	3,2 \pm 0,2	8,2 \pm 0,3	12,2 \pm 1,5

Таблица 2

Влияние метаболитов катехоламинов при их билатеральном интракаудатном введении на моторику крыс

* - отмечены достоверные изменения при $P \leq 0,05$

Вещество	Доза	Кол-во животных	Каталепсия (сек)	Ориентировочная реакция	
				кол-во вставаний	кол-во отсеков
Контроль	1,5 мкл	10	4,2±0,8	12,9±0,94	24,8±1,86
ГВК	15 мкг	7	11,0±1,74*	6,9±1,42 ⁺	14,2±2,5*
ГВК	20 мкг	7	22,8±4,23*	7,0±1,34	16,1±1,03*
ГВК	25 мкг	7	44,6±4,6 ⁺	5,0±0,44 ⁺	16,7±1,7 ⁺
Контроль физ.р-р	1,5 мкл	10	10,9±1,3	5,8±0,8	15,9±1,93
ВМК	20 мкг	7	11,6±1,6	4,9±0,9	11,7±2,53
ВМК	50 мкг	12	28,6±3,5*	5,4±0,8	16,7±2,16
Контроль физ.р-р	1,5 мкл	12	13,8±1,5	5,8±0,8	15,4±1,84
МОФЭГ	10 мкг	7	7,9±0,9	8,4±1,0	20,6±1,8
МОФЭГ	20 мкг	7	34,1±5,0*	5,9±0,8	14,3±1,7
МОФЭГ	50 мкг	8	67,7±6,8*	3,3±0,3	8,3±0,8*

Следует отметить, что высокие дозы ГВК и ВМК вызвали круговые движения и гиперреактивность, что выражалось в повышении моторики (табл. I).

При билатеральном интракаудатном введении все метоксилированные метаболиты (ГВК, ВМК, МОФЭГ) вызывали каталепсию, причем действие ГВК превосходит эффект остальных (табл. 2). ГВК (15-25 мкг) и ВМК (50 мкг) вызывали также грызение, лизание, кратковременные круговые движения. Эти эффекты продолжались 4-12 мин. Под влиянием МОФЭГ наблюдался выраженный гипертонус мышц в первые 2-4 мин.

Следовательно, некоторые, особенно метоксилированные, метаболиты дофамина и норадреналина обладают нейротропной активностью. Поскольку использованные в настоящей работе дозы

намного выше тех концентраций этих метаболитов, применяемых при введении нейротропных веществ, то трудно судить о физиологической значимости полученных эффектов. По крайней мере каталептическое действие ГВК, наблюдаемое при внутрижелудочковом и интракаудатном введении и в более низких дозах, чем у других метаболитов, может иметь значение в механизме действия нейротропных веществ на дофаминергические процессы.

ПСИХОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА РЕАКТИВНЫХ ДЕПРЕССИИ

И.П.Анохина

ВНИИ общей и судебной психиатрии им.В.П.
Сербского, г. Москва

Известно, что в патогенезе депрессий большую роль играют нарушения обмена биогенных аминов, в первую очередь, катехоламинов.

Однако клинические формы депрессивных состояний очень разнообразны и до настоящего времени недостаточно ясно, какое участие принимают изменения метаболизма нейромедиаторов в формировании различных депрессивных синдромов. В то же время знание нейрохимических нарушений при конкретных формах депрессий необходимо для разработки методов патогенетической терапии этих состояний и выбора лекарственных средств из имеющегося арсенала психофармакологических препаратов.

Задачей настоящей работы являлось изучение особенностей обмена катехоламинов (КА) при различных клинических формах реактивных депрессий: простой депрессии, параноидной депрессии, депрессии с двигательной заторможенностью и невротической депрессии.

У всех больных изучалась экскреция с мочой дофамина (ДА), норадреналина (НА) и адреналина (А). В крови определялась концентрация ДА и продуктов его обмена: диоксифенилуксусной кислоты (ДОФУК) и гомованилиновой кислоты (ГВК). Использовались фармакологические тесты — с предшественником синтеза КА — \mathcal{L} — ДОФА (0,5) и ингибитором моноаминоксидазы

(МАО) – парнатом (0,01 x 2 раза). Исследования показали, что у всех больных реактивными депрессиями имеются различные проявления нарушений метаболизма КА, которые связаны как с процессами синтеза, так и с этапами нарушений этих биогенных аминов.

Полученные факты позволили выделить изменения обмена КА, которые встречались у большинства больных независимо от формы депрессии, что позволяет думать о связи этих изменений с формированием реактивного состояния.

С другой стороны, обнаружены различные нарушения кругооборота КА, связанные с определенными клиническими синдромами, и, вероятно, именно эти нарушения имеют отношение к патогенезу конкретных клинических форм реактивных депрессий.

Можно думать, что обнаруженные нарушения функций КА системы играют значительную роль в формировании реактивных депрессий, однако они имеют гетерогенный характер и при каждой клинической форме депрессии составляют в целом сложный комплекс изменений. На основе результатов исследований предлагаются рекомендации для адекватного выбора психофармакологических препаратов при лечении различных форм реактивных депрессий.

ВЛИЯНИЕ ПСИХОТРОПНЫХ СРЕДСТВ НА ПРОЦЕССЫ РАЗВИТИЯ ИСКУССТВЕННОЙ ГИПОТЕРМИИ

Н.О.Бажанов, В.Н. Салаяев

Ярославский медицинский институт, г.Ярославль

Искусственная гипотермия в настоящее время является наиболее эффективным и безопасным методом повышения устойчивости организма к гипоксии [2]. Поэтому она широко используется в кардио- и нейрохирургии, урологии и т.д. Для достижения искусственной гипотермии используется широкий арсенал медикаментозных средств, среди которых значительное место принадлежит психотропным препаратам.

Известно, что в условиях нормотерапии нейролептики ока-

зывают гипо-, а психостимуляторы – гипертермическое действие. Однако характер влияния этих препаратов на тепловой обмен организма в условиях внешнего охлаждения практически не изучен. Это и послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Эксперименты провели на крысах, которых охлаждали в воде с температурой 7°C. Температурный статус организма оценивали по величине ректальной температуры. Выделяли 3 стадии гипотермии: легкую (ЛГ), среднюю (СГ) и глубокую (ГГ) с ректальной температурой соответственно 33, 26 и 19°C. В качестве количественного показателя, отражающего в совокупности интенсивность и направленность процессов теплопродукции и теплоотдачи, использовали скорость развития гипотермии (СРГ), величину которой на выбранных этапах охлаждения вычисляли с помощью предложенного нами математического метода [1].

Из числа нейролептиков использовали аминазин (10 мг/кг), рауседил (5 мг/кг) и галоперидол (5 мг/кг); транквилизаторов – седуксен (10 мг/кг); психостимуляторов – кофеин (25 мг/кг) и фенамин (10 мг/кг). Рауседил вводили животным за 3 часа, аминазин – за 1 час, остальные препараты – за 30 минут до начала охлаждения.

Результаты опытов суммированы в таблице.

Таблица
Влияние психотропных средств на скорость
развития гипотермии

№ пп	Препараты	Изменение СРГ в процентах к контролю ¹⁾		
		ЛГ (33°C)	СГ (26°C)	ГГ (19°C)
1.	Аминазин	-	-17,5 ⁺	- 27,0 ⁺
2.	Рауселин	-20,7 ⁺²⁾	-20,6 ⁺	-16,1 ⁺
3.	Галоперидол	- 7,0	- 9,0	- 9,0
4.	Седуксен	-15,0 ⁺	-16,0 ⁺	-16,0 ⁺
5.	Кофеин	+ 1,5 ²⁾	+10,0 ⁺	+20,0 ⁺
6.	Фенамин	+18,0 ⁺	+3,0	+ 2,0

Примечание: 1. СРГ в контроле на всех этапах охлаждения принята за 100%. 2. Минус – уменьшение, плюс – увеличение СРГ в % по отношению к контролю. 3. Звездочкой показана достоверность различий с контролем ($P < 0,05$).

Установлено, что аминазин, рауседил и седуксен достоверно уменьшают СРГ на протяжении всего процесса охлаждения. Аналогичный по направленности, но недостоверный по величине эффект оказывает галоперидол. В отличие от нейролептиков и транквилизаторов психостимуляторы увеличивают СРГ. Статистически значимые сдвиги кофеин вызывает на стадиях средней и глубокой, а фенамин — легкой гипотермии.

Таким образом, если в условиях нормотермии нейролептики обладают гипо-, а психостимуляторы — гипертермическим действием, то в условиях охлаждения направленность эффектов этих групп препаратов меняется на диаметрально противоположную: нейролептики оказывают антигипотермическое, термостабилизирующее влияние, а психостимуляторы способствуют развитию гипотермии.

Литература

1. Бажанов Н.О., Бурлаков Г.И. В сб.: Вопросы судебно-медицинской экспертизы и криминалистики. Горький, 1978, № 7, с.102.
2. Коростовцева Н.В. Повышение устойчивости к гипоксии. Л., "Медицина", 1976, с.24.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОРРЕКТОРОВ КРАТКОВРЕМЕННОГО И РЕТАРДИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ ПРИ НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Б.С.Беляев, В.Г.Козюля, Н.М.Михайлов
Институт психиатрии АМН СССР, г.Москва

Использование в лечебной практике психотропных средств подтверждает, что, как правило, клиническое действие нейролептических препаратов сопровождается нежелательными побочными эффектами и осложнениями в виде экстрапирамидных расстройств. Последние нередко являются препятствием к терапии психозов и обуславливают трудности в проведении социально-реабилитационных мероприятий психически больным. В связи с этим, проблема купирования нейролептического синдрома оста-

ется актуальной, а поиск новых корректирующих средств, с учетом дифференцированных показаний к их применению, имеет практически важное значение.

Клинически изучены два новых корректирующих препарата: отечественный – глудантан (глюкоронид- Γ -амино-адамонтана) и венгерский – тремблекс (дексбензотимид). Исследовано 125 больных шизофренией, у которых в процессе нейролептической терапии были выявлены гиперкинето-гипертонический, гиперкинето-гипотонический и гиперкинетический экстрапирамидные синдромы, представленные в 3 типах: остром, подостром и хроническом.

Глудантан наиболее эффективен при купировании подострых и хронических гиперкинетических и гиперкинето-гипотонических синдромов. Применение тремблекса наиболее показано при купировании острых и подострых нейролептических осложнений, в структуре которых преобладают гиперкинетические и гиперкинето-гипертонические расстройства. Достоинством тремблекса является внутримышечный способ введения и его пролонгированное действие, что позволяет назначать его в случаях невозможности перорального применения препарата. Особенность данных корректоров состоит в том, что несмотря на избирательный характер их действия на нейролептические расстройства, при комбинированном назначении их с циклодолом, последний можно назначать в значительно меньших дозах.

Указанные преимущества глудантана и тремблекса позволяют использовать их в качестве средств выбора для лечения нейролептических осложнений. Различный спектр корректирующего действия этих препаратов на экстрапирамидные нарушения расширяет возможности дифференцированной терапии этих расстройств.

НЕКОТОРЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ
НЕЙРОЛЕПТИКА I-/4-(4-ФТОРФЕНИЛ)-4-ГИДРОКСИБУТИЛ/-4-
(ИНДОЛИЛ-3^I)-I,2,5,6-ТЕТРАГИДРОПИРИДИНА

Р.О. Витолина

Институт органического синтеза АН ЛатвССР, г.Рига

Производное бутирофенонового ряда - I -/4-(4-фторфенил)-4-гидроксibuтил/-4-(индолил-3^I)-I,2,5,6-тетрагидропиридин (I) синтезирован в Институте органического синтеза АН Латв. ССР ст.н.сотр.Э.С.Лавриновичем и П.П.Зариньшем и проявляет выраженную нейротропную активность, близкую к таковой галоперидола.

Соединение I в опытах на кошках при внутривенном введении вызвало понижение системного артериального давления ($ЭД_{30}=0,84$ мг/кг), которое в более высоких дозах (I - 10 мг/кг) длилось до часа и больше. Гипотензивное действие вещества устранялось предварительной блокадой вегетативных узлов бензогексониумом. В связи с этим была изучена ганглио-блокирующая активность соединения I. Оказалось, что I в сравнительно высоких дозах уменьшало гипотензивный эффект электрического раздражения сердечных волокон блуждающего нерва ($ЭД_{50}=4,3$ мг/кг), в то же время устраняя гипотензию, вызываемую введением ацетилхолина ($ЭД_{50}=5,8$ мг/кг). Сразу после введения соединения I были подавлены прессорные эффекты норадреналина, адреналина, дофамина и серотонина, а также гипотензивные реакции, вызываемые изадринумом и гистамином. Через 10-20 минут после введения вещества гемодинамические эффекты, вызываемые биогенными аминами, или возвращались к норме, или были усилены, что особенно проявлялось в отношении прессорных эффектов катехоламинов.

I в дозах до 3 мг/кг практически не изменяло ритм и частоту сердечных сокращений, но введение более высоких доз вызвало брадикардию. Коронарный кровоток соединение I (0,1-10 мг/кг) кратковременно уменьшало.

На изолированной тонкой кишке крысы I антагонизировало сокращения кишки, вызываемые ацетилхолином, хлоридом бария и брадикинином, проявляя таким образом прямое миотропное спазмолитическое действие.

ЭЛЕКТРОКОРТИКОГРАФИЧЕСКОЕ ОТРАЖЕНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ДИМЕДРОЛА, ГАЛОПЕРИДОЛА И РЕЗЕРПИНА С АТРОПИНОМ

В.Ю.Вольбекас, А.М.Мицкис

Каунасский медицинский институт, г.Каунас

Ранее нами было установлено, что вещества, с различным профилем воздействия на центральные медиаторные механизмы, димедрол, галоперидол и резерпин, оказывая синхронизирующее влияние на электрокортикограмму, увеличивают ее среднюю амплитуду (СА) и уменьшают среднюю частоту экстремумов (СЧЭ). При этом СА и СЧЭ при действии димедрола изменяется меньше, чем после применения галоперидола или резерпина. В данной работе исследовали, каким образом на фоне упомянутых нейротропных веществ отражается в ЭКоГ действие М-холиноблокатора атропина.

Острые опыты проводили на кураризованных ненаркотизированных кроликах, ЭКоГ отводили с затылочной области эпидурально монополярным способом и количественно ее анализировали при помощи детектора экстремумов и интегратора амплитуды. Для слежения за состоянием гемодинамики регистрировали кровяное давление в бедренной артерии и электрокардиограмму. Фармакологические вещества: димедрол (2-3 мг/кг), галоперидол (2-3 мг/кг), резерпин (1 мг/кг, препарат рауседил) и атропин (5 мг/кг) вводили внутривенно. Атропин, введенный на фоне синхронизированных димедролом, галоперидолом или резерпином электрокортикограммах, вызывал дальнейшее увеличение СА и уменьшение СЧЭ. Однако, если после применения атропина на фоне димедрола или галоперидола в сравнительно большей степени изменялась СА, то на фоне резерпина - СЧЭ.

Из полученных результатов следует, что комбинированное воздействие на медиаторные системы головного мозга в одних случаях может отражаться преимущественно в изменении СА, в других - в изменении СЧЭ. Поэтому для электрокортикографического определения функциональных сдвигов ЦНС при фармакологическом взаимодействии целесообразно проводить сочетанную оценку изменений обоих параметров.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ О НЕЙРОТРОПНЫХ СВОЙСТВАХ БЕНПЕРИДОЛА

С.К.Германе, Я.Л. Бриеде, И.А. Рубенис
Институт органического синтеза АН Латв.ССР, г.Рига

Бенперидол - 1-/3-(4-фторбензоил)пропил-/4-(2-оксо-1 - бензимидазолил)пиперидин является нейролептиком бутирофе - нового ряда и применяется для лечения психических заболе - ваний [1-3].

Настоящее исследование предпринято с целью более под - робного изучения его действия на поведение животных, на взаимодействие с фенамином, апоморфином, 5-ОТФ и снотвор - ными веществами и на биоэлектрическую активность головного мозга.

Обнаружено, что бенперидол проявляет более выраженную нейролептическую активность в специфических тестах на жи - вотных, чем галоперидол. Снижение двигательной активности и ориентировочной реакции наблюдается уже при введении 0,05 мг/кг препарата и усиливается с увеличением дозы. Бен - перидол сильнее галоперидола потенцирует наркоз, вызванный тиопентал-натрием, гексобарбиталом и барбитал-натрием. Наи - более отчетливо силу нейролептического действия бенперидо - ла характеризует его антагонизм с апоморфином (в опытах на крысах средние эффективные дозы для бенперидола и галопери - дола соответственно составляют 0,005 мг/кг и 0,02 мг/кг).

Установлено также, что бенперидол уменьшает токсическое действие норадреналина и адреналина. Препарат предупреждает стимулирующий эффект фенамина. Нейролептические эффекты у бенперидола выражены в 3-7 раз сильнее, чем у галоперидола. Взаимодействие бенперидола с 5-ОТФ слабо выражено.

Особое значение имеет относительно низкое каталептоген - ное действие бенперидола. Так, в опытах на животных уста - новлено, что бенперидол вызывает у крыс каталепсию в тех же дозах, что и галоперидол.

Обнаружено, что действие бенперидола на биоэлектричес - кую активность головного мозга кроликов похоже на действие галоперидола, но несколько слабее последнего. По-видимому,

механизм преимущественного нейролептического действия бенперидола связан с избирательным торможением, главным образом, гипоталамуса и ретикулярной формации, что приводит к устранению избыточного возбуждения в коре головного мозга и подкорковых образованиях.

Литература

1. Fliegel K.A., Pfeiffer W.M. -Arzneimittel-Forsch., 1964, 17, 483-485.
2. Naase H.J., Mattke D. et al.-Psychopharmacol., 1964, 6, 435-452.
3. Janssen P.A.J., Niemegeers C.J.E. et al.-Arzneimittel-Forsch., 1965, 15, 104-117, 1196-1206.

ПРИМЕНЕНИЕ ПИРАЦЕТАМА ПРИ ПОБОЧНЫХ ЯВЛЕНИЯХ И ОСЛОЖНЕНИЯХ НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

З.Я.Граудыня, Р.А.Андрезивя, Б.А. Купча

Кафедра психиатрии Рижского медицинского института,
Рижская республиканская психоневрологическая боль-
ница, г.Рига

Поиск новых корректоров при нейролептической терапии является актуальной проблемой современной психофармакотерапии, так как традиционные методы устранения нейролептических побочных эффектов и осложнений не всегда эффективны.

С целью выяснения возможности использования отечественного препарата пирацетам из группы ноотропных средств для устранения нейролептических побочных явлений и осложнений, мы применяли данный препарат у 32 больных в возрасте от 19 до 73 лет в период интенсивной терапии нейролептическими средствами. Кроме клинического наблюдения, использовались также отдельные методы экспериментально-психологического исследования: отыскивание чисел по таблицам Шульте для исследования темпа сенсомоторных реакций и особенностей вни-

мания, пробы на запоминание и объективные тесты, указывающие на степень выраженности нейролептического экстрапирамидного синдрома – почерк больных, время и качество изображения "винта Архимеда" и хронометрия точных движений. Состояние больных регистрировалось с помощью шкалы оценки психического состояния по АМН.

Нозологическая характеристика больных следующая: рекуррентной формой шизофрении страдало 7 больных, приступообразно – прогрессивной формой шизофрении – 12 больных, маниакально-депрессивным психозом – 8 больных, аффективными расстройствами экзогенно-органического генеза – 5 больных. Среднесуточная дозировка примененных нейролептических препаратов была следующей: аминазин 300 мг, трифтазин 40 мг, этаперазин 60 мг, мажептил 30 мг, галоперидол 30 мг, триседил 3 мг, тизерцин 50 мг. Несмотря на профилактическое назначение холинолитических препаратов – циклодола 12 мг или ридивола 16 мг в сутки, у леченных больных на 2-ом месяце терапии постепенно возникали побочные явления и осложнения: умеренно выраженная брадикинезия с повышением пластического тонуса мышц, гипомимия, вегетативные расстройства, нерезко выраженный мелкий тремор пальцев вытянутых рук. Одновременно с развитием нейролептических экстрапирамидных расстройств нарастала адинамия и пассивность больных с снижением побуждений, вялостью, апатичностью, субдепрессивным оттенком настроения.

Пирацетам назначался три раза в день в суточной дозировке 2,4 – 3,2 г в течение 4-х недель, не меняя при этом адекватное психотическому состоянию основное лечение больных психотропными средствами. На третьей неделе применения пирацетама у 26 больных из 32 можно было отметить определенный положительный эффект: увеличение подвижности, снижение мышечного тонуса, появление физиологических синкинезий, уменьшение вегетативных расстройств; улучшались также и показатели применяемых нами объективных тестов; ускорилось выполнение точных движений и рисование "винта Архимеда", несколько улучшился почерк больных. Одновременно заметно улучшилось психическое состояние: снизилась вялость и пассив –

ность, пациенты стали более подвижными, активными и эмоционально живыми, отмечали "свежесть" в голове, облегчение концентрации внимания, сократилось время, необходимое для отскакивания чисел по таблицам Шульте, улучшилась способность к запоминанию, появилась тенденция к снижению показателей количественной оценки психического состояния больных по шкале АМП.

Полученные нами данные указывают на возможность успешного применения пираретама для смягчения побочных явлений и осложнений нейролептической терапии, оказывая при этом определенный положительный эффект на эмоционально-волевые расстройства.

ИЗМЕНЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ РЕЦЕПТОРОВ В РЕЗУЛЬТАТЕ ХРОНИЧЕСКОГО ВВЕДЕНИЯ ДОФАМИНОМИМЕТИКОВ

А.М.Жарковский, А.М.Нурк

Кафедра фармакологии Тартуского университета, г.Тарту

Электролитическое разрушение восходящих дофаминергических путей или длительное введение нейролептиков, блокирующих дофаминергическую передачу, вызывает развитие гиперчувствительности дофаминовых рецепторов к агонистам. Одновременно повышается толерантность к действию дофаминных блокаторов. Такие изменения чувствительности дофаминовых рецепторов, по-видимому, лежат в основе появления дискинезий в процессе длительного лечения нейролептиками. Можно предположить, что длительное введение веществ, усиливающих дофаминергическую передачу, вызовет снижение чувствительности к соответствующим антагонистам. Поэтому целью настоящей работы было проанализировать изменения в чувствительности рецепторов при введении дофаминомиметиков апоморфина, фенамина, амантадина.

Опыты были проведены на крысах самцах линии Вистер весом 220-270 г. Апоморфин вводили в дозе 1 мг/кг два раза в день, амантадин - в дозе 50 мг/кг, д-фенамин в дозе 2,5 мг/кг 1 раз в день в течение 14 дней. После каждой инъекции ве-

ществ определяли интенсивность стереотипного поведения и агрессивности в течение 2 часов каждые 15 минут. Интенсивность стереотипии и агрессивности оценивали в баллах. Спустя различное время после окончания инъекции дофаминиметиков вводили галоперидол в дозе 0,5 мг/кг и измеряли интенсивность катаlepsии в баллах.

Однократное введение дофаминиметиков вызывало у крыс стереотипное поведение, наиболее выраженное у апоморфина. Хроническое введение апоморфина и амантадина приводило к развитию агрессивности подопытных животных. Агрессивность у крыс, получавших эти вещества, появлялась на 3-4 день после начала введения и достигала максимума к десятому дню введения. В отличие от агрессивности, интенсивность стереотипии, возникающая после введения апоморфина и амантадина, или не изменялась, или несколько уменьшалась (табл. I). Фенамин вызывал лишь незначительную агрессивность у крыс и она существенно не изменялась в процессе длительного введения. В это же время интенсивность стереотипии несколько повышалась по сравнению с однократным введением. Спустя 12-24 часа после отмены дофаминиметиков галоперидол (0,5 мг/кг) вызывал у этих крыс более выраженную катаlepsию, чем у контрольных животных (табл. 2).

Таким образом, в процессе десятидневного введения апоморфина, амантадина и фенамина мы не наблюдали повышения толерантности к их поведенческим эффектам. Напротив, агрессивность, вызываемая апоморфином и амантадином, значительно усиливалась, что свидетельствует о повышении чувствительности рецепторов к агонистам. Одновременно повышалась чувствительность рецепторов и к антагонисту, что проявлялось в усилении галоперидоловой катаlepsии после отмены дофаминиметиков. Можно предполагать, что в регуляции чувствительности рецепторов ЦНС при длительном применении агонистов и антагонистов участвуют различные нейрохимические механизмы.

Таблица 1

Интенсивность стереотипии и агрессивности крыс спустя 30 мин после однократного и длительного (10 дней) введения дофаминомиметиков. Достоверное различие с контролем $P \leq 0,05$ обозначено +

Вещество, доза (мг/кг)	Введение	Интенсивность стереотипии в баллах	Агрессивность в баллах
Апоморфин 1 мг/кг	однократное	$1,6 \pm 0,26$	$0,6 \pm 0,34$
	хроническое	$1,4 \pm 0,00$	$2,6 \pm 0,16^+$
Амантадин 50 мг/кг	однократное	$1,0 \pm 0,10$	$0,3 \pm 0,12$
	хроническое	$0,9 \pm 0,08^+$	$2,2 \pm 0,25^+$
д-Фенамин 2,5мг/кг	однократное	$1,2 \pm 0,13$	$0,2 \pm 0,11$
	хроническое	$1,9 \pm 0,22^+$	$0,3 \pm 0,14$

Таблица 2

Интенсивность галоперидоловой (0,5 мг/кг) каталепсии у крыс спустя 12 часов после отмены длительного введения дофаминомиметиков. Достоверное различие с контролем при $P \leq 0,05$ обозначено +

Вещество	Интенсивность каталепсии в баллах
Контроль	$4,6 \pm 0,9$
Апоморфин 10 дней	$8,0 \pm 1,4^+$
Контроль	$2,6 \pm 1,7$
Амантадин 10 дней	$5,5 \pm 0,9^+$
Контроль	$4,6 \pm 0,9$
Фенамин 10 дней	$7,0 \pm 1,3^+$

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ГОМОВАНИЛИНОВОЙ КИСЛОТЫ НА ПОВЕДЕНИЕ КРЫС

А.М.Жарковский, Л.Х.Алликметс, З.Кляйнрок

Кафедра фармакологии Тартуского университета и
кафедра фармакологии Люблинской Медицинской ака-
демии г. Люблин, ПНР

В предыдущих исследованиях нами было показано, что метаболит дофамина, гомованилиновая кислота (ГВК), при введении в хвостатое ядро мозга крысы вызывает торможение моторики и угнетение агрессивного поведения [1,2]. На основании этого было высказано предположение, что накопление ГВК и ЦНС после введения нейролептиков может быть одной из причин угнетающего действия веществ на поведение [2]. Механизм действия ГВК на поведение животных не изучен. Можно предполагать, что эффекты ГВК связаны с ее влиянием на нейромедиаторные системы мозга. Поэтому целью настоящей работы являлось проанализировать механизм поведенческих эффектов ГВК (при введении в латеральный желудочек мозга крысы) с помощью веществ, изменяющих активность катехоламинергических нейромедиаторных систем.

Опыты были проведены на крысах самцах линии Вистар весом 200-250 г. Гомованилиновую кислоту ("Кальбиохем") вводили в дозах 25-300 мкг в объеме 10-20 мкл в латеральный желудочек мозга крысы [3]. Для фармакологического анализа применяли следующие вещества: д-фенамин (2 мг/кг), апоморфин (1 мг/кг), резерпин (2,5 мг/кг), галоперидол (1 мг/кг), спироперидол (0,1 мг/кг), феноксibenзамин (10 мг/кг), йохимбин (1 мг/кг), альфа-метилтирозин (200 мг/кг), 6-оксидофамин (6-ОДА, 100 мкг). 6-ОДА вводили в дозе 200 мкг в желудочки мозга крысы за 7-8 дней до опыта. Все остальные вещества вводили внутривенно. Двигательную активность определяли в фотоэлектрическом актометре в течение 30-180 мин после введения ГВК, ректальную температуру измеряли с помощью электротермометра, активность животных в открытом поле оценивали по числу вставаний и числу пересеченных секторов за 5 мин наблюдения [4]. Интенсивность галопе-

риоловой каталепсии и апоморфиновой стереотипии оценивали в баллах [5,6]. Содержание катехоламинов в мозге крыс определяли с помощью флуоресцентного спектрофотометра фирмы Аминко-Боумэн.

Внутрижелудочковое введение ГВК оказывало, в зависимости от дозы, различный эффект на поведение животных. В дозах 25-100 мкг она вызывала торможение моторики и снижение активности крыс в открытом поле в течение 120 мин после введения. При повышении дозы (200-300 мкг), напротив, отмечалась выраженная стимуляция поведения животных: усиливалась двигательная активность в актометре и "открытом поле". Начиная с дозы 100 мкг ГВК оказывала достоверный гипертермический эффект (ректальная температура повышалась в среднем на $1,5-2^{\circ}\text{C}$). Разнонаправленное действие малых и больших доз ГВК прослеживалась также по ее влиянию на эффекты д-фенимина (2 мг/кг) и галоперидола (1 мг/кг). Так, ГВК в дозе 50 мкг антагонизировала стимулирующему влиянию фенимина на двигательную активность и потенцировала галоперидоловую каталепсию. Напротив, в дозе 200 мг/кг отмечалось усиление эффектов фенимина и антагонизм по отношению к галоперидоловой каталепсии.

В отдельной серии опытов изучалось влияние специфического блокатора дофаминовых рецепторов спироперидола и альфа-адреноблокатора феноксибензамина на эффекты ГВК. Выяснилось, что только спироперидол антагонизировал эффекту ГВК (200 мкг) на локомоцию. Химическое разрушение пресинаптической части дофаминергической системы 6-ОДА существенно не снижало стимулирующего эффекта ГВК. На основании полученных данных можно предполагать, что активация поведения под влиянием больших доз ГВК связана с ее стимулирующим влиянием на постсинаптические дофаминовые рецепторы ЦНС. В пользу влияния больших доз ГВК на постсинаптические рецепторы говорит и тот факт, что ГВК не изменяла содержания катехоламинов в мозге крыс и не влияла на скорость исчезновения дофамина после введения блокатора синтеза катехоламинов альфа-метилтирозина. Напротив, угнетающее влияние малых доз ГВК, по-видимому, связано, в первую очередь, с влиянием

на пресинаптические рецепторы, поскольку йохимбин (1мг/кг), вызывающий преимущественно блокаду пресинаптических рецепторов, антагонизировал эффектам ГВК.

Возможно, ГВК в малых дозах оказывает избирательное стимулирующее влияние на пресинаптические катехоламиновые рецепторы в результате чего, по механизму обратной связи, тормозится активность нейромедиаторной системы, что проявляется в угнетении поведения подопытных животных.

Литература

1. Жарковский А.М., Алликметс Л.Х. - Фармакол. токсикол. , 1979, т. 42, № 5, 467.
2. Жарковский А.М., Алликметс Л.Х. - В сб.: Фармакология нейротропных средств, РМИ, Рига, 1978, с. 35.
3. Harman, Z.S. Psychopharmacologia (Berl.), 1970, 16, 369.
4. Fonteney, M et al., J. Pharmacol. (Paris), 1970, 1, 243.
5. Costall, B., Naylor, R.J. Eur. J. Pharmacol., 1974, 29, 206.
6. Honma, T. Fukushima, H. Neuropharmacology, 1976, 15, 601.

ДЕЙСТВИЕ ЛЕВОМЕПРОМАЗИНА И ГАЛОПЕРИДОЛА НА АКТИВНОСТЬ А, К-АТРАЗЫ В РАЗЛИЧНЫХ ЧАСТЯХ МОЗГА

Э.И.Карелсон, Л.Я.Тягелыльд

Тартуский государственный университет, г. Тарту

В современной клинической и экспериментальной психофармакологии все большее внимание исследователей привлекает выяснение биохимических основ фармакологической активности психотропных средств (ПС). В связи с мембранотропными эффектами ПС [2] актуальным стал вопрос о вовлечении мембранных ферментов в механизм их действия. Многими авторами [2, 7], а также нашими предыдущими исследованиями [3, 4] до-

казано ингибирующее влияние нейролептиков на NA , K -АТФазу целостного мозга как *in vitro*, так и *in vivo*. В продолжении этих исследований в настоящей работе изучалось действие двух нейролептиков с неодинаковым спектром нейролептической активности (левомепромазин, галоперидол) на NA K -АТФазу в различных частях мозга.

Опыты проводили на взрослых крысах-самках. Нейролептики вводили однократно, внутривенно в двух различных дозах: левомепромазин 10 и 30 мг/кг; галоперидол 3 и 10 мг/кг. Контрольным животным вводился физиологический раствор. Через час животных декапитировали. Извлеченный мозг немедленно замораживали и делили на 5 частей: кора больших полушарий; "передний мозг" (гиппокамп, стриатум, миндалевидное тело); "мозжечковый мозг" (гипоталамус, таламус, четверохолмие, преоптическая область); ствол мозга; мозжечок [1].

Из различных частей мозга выделяли ферментные препараты [6], в которых определяли активность NA , K -АТФазы [3].

Результаты показали, что левомепромазин в дозе 30 мг/кг вызывает самое сильное угнетение NA , K -АТФазы в "переднем мозге" (до 30%). В коре больших полушарий это изменение вызвано слабее (15,6%) и в "мозжечковом мозге" - в наименьшей степени (9,3%). Вместе с тем, в стволе мозга и в мозжечке не наблюдалось достоверных изменений NA , K -АТФазной активности ($p > 0,05$). При меньшей дозе левомепромазина (10 мг/кг) указанные эффекты выражены слабее.

Галоперидол по сравнению с левомепромазином является более слабым ингибитором изучаемого фермента. Он ингибирует NA , K -АТФазу статистически достоверно лишь в "переднем мозге" и в коре больших полушарий. При этом в "переднем мозге" эффект галоперидола выражен сильнее, чем в коре (при дозе 10 мг/кг соответствующие проценты ингибирования - 17,1 и 13,7%).

Таким образом, левомепромазин, обладающий выраженными седативной и транквилизирующей активностями, угнетает NA K -АТФазу мозга в более широкой и глубокой степени, чем галоперидол, в спектре действия которого преобладает антипсихотический компонент. Вместе с тем под действием обоих пре-

паратов фермент ингибируется наиболее выражено в "переднем мозге", структурные элементы которого (особенно дофаминергические рецепторы стриатума) характеризуются высоким сходством с нейролептиками [5,8]. Полученные результаты служат дальнейшим подтверждением возможного участия НА, К-АТРа в мозге в биохимическом механизме нейролептической (особенно седативной и транквилизирующей) активности.

Литература

1. Харьковский А.М. Роль дофаминергической системы в регуляции эмоционального поведения. Автореф.канд.дисс., Тарту, 1977, с.6.
2. Лаврецкая Э.Ф., Мошковский Ю.Ш., Райхман Л.М. - Фармакол. токсикол. 1975, № 3, с.272.
3. Павсалу Э.И., Тарве У.С., Тяхепыльд Л.Я. - Фармакол.токсикол., 1979, № I, с.7.
4. Тарве У.С., Павсалу Э.И., Тяхепыльд Л.Я. - Укр. біохім.ж., 1976, № 3, с.326.
5. Laduron P.M., Janseen P.F.M., Leysen J.E. Biochem. Pharmacol., 1978, v.27, p.323
6. McNulty J., O'Donovan D.J., Leonard B.E. Biochem. Pharmacol., 1978, v.27, p. 1049.
7. Palatini P. Mol. pharmacol., 1977, v.13, p.216.
8. Snyder S.H., Banerjee S.P., Yamamura H.I., Greenberg D. Science, 1974, v.184, p.1243.

АНТИТЕЛА К ДОФАМИНУ КАК ИНСТРУМЕНТ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ МЕХАНИЗМОВ ЦЕНТРАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ ТИРОЛИБЕРИНА

Э.М.Кукайн, Ш.В. Свирскис

Институт органического синтеза АН ЛатвССР, г. Рига

Разработка способов получения антисывороток к низкомолекулярным веществам, каковыми являются гипоталамические гормоны

моны, создала предпосылки для использования иммунохимических методов для изучения взаимоотношений гормон-гормон (1), гормон-нейромедиатор (2), нейролептик-нейромедиатор (3) и т.д. Нами использована антисыворотка к дофамину (ДА) для изучения механизмов центрального действия тиролиберина (ТРГ), учитывая специфичность реакции антиген-антитело (т.е. ДА-антисыворотка к ДА), при помощи которой можно выключить дофаминовую систему из цепи взаимодействия между ТРГ и рецепторами мозга.

Антисыворотка получена иммунизацией кроликов ДА, сорбированным на окиси алюминия (Al_2O_3). Преимуществом метода является высокая адсорбционная способность Al_2O_3 в отношении ДА (4), простота и скорость выполнения адсорбции, доступность реактивов, возможность получения в короткий срок достаточно активной антисыворотки. Так, в радиоиммунометоде антисыворотки в разведении 1:50 связывает 30% добавленной радиоактивности и обнаруживает ДА в концентрации 5 нг в пробе. Общая связывающая активность антисыворотки $5,65 \cdot 10^6$ моль/л. Средняя константа ассоциации $1,6 \cdot 10^{-5}$ л/моль. При оценке специфичности антисыворотки путем определения ее перекрестной радиоактивности с адреналином, норадреналином, тирамином, тирозином и 1-ДОФА оказалось, что 1-ДОФА и тирозин в 160 и 100 раз соответственно обладают более слабой связывающей активностью, чем ДА. Норадреналин и адреналин не конкурируют с ДА вообще. Только тирамин почти настолько же эффективен в связывании изучаемых антител, как и ДА. Однако это, по-видимому, не является препятствием для использования данной сыворотки в биологических опытах по изучению механизмов центрального действия ТРГ.

ТРГ, как известно [5,6], при внутрижелудочковом введении крысам вызывает также характерные поведенческие реакции, как встряхивания головой, встряхивание "мокрой собаки", возбуждение, груминг. Предварительное (за 20 мин до введения ТРГ) внутрижелудочковое введение антисыворотки ДА в объеме 10 мкл значительно предупреждает проявление встряхиваний. Это является веским аргументом в пользу ранее высказанного предположения [6] о том, что в механизме встряхиваний

хиваний головой и "мокрой собаки", вызванных тиролиберином, большее значение имеет активация ДА-рецепторов, чем серотониновых рецепторов.

Литература

1. Szabo M., Kovathana N., Gordon K., Lawrence A. - *Endocr.* 1978, v.102, p. 799-805.
2. Cheramy A., Michelot R., Leviel V., Nieuouillon A., Glowinski J., Kerdelhue B. - *Brain Res.*, 1978, v.155, p. 404-408.
3. O'Brien R.A., Boublik M., Spector S. - *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1975, v.194, p. 145-153.
4. Schellenberger M.K., Gordon J.H. - *Anal. Biochem.*, 1971, v.29, p. 356-372.
5. Wei E., Siegel S., Loh H.H., et al. - *Nature*, 1975, 2543, p. 757-758.
6. Клуша В.Л., Свирскис Ш.В., Муцениеце Р.К., Германе С.К., Бриде Я.Л., Одынец Т.Г., Мышлякова Н.В. - *ХФЖ*, 1979, 7, 24-31.

О ВОВЛЕЧЕНИИ СИСТЕМЫ ЭНДОГЕННЫХ ОПИАТОВ В ПАТОГЕНЕЗ ШИЗОФРЕНИИ И МДП

Р.Р.Лидеман

Институт психиатрии АМН СССР, Москва

Для решения вопроса о возможном вовлечении системы эндогенных опиатов в патогенез шизофрении и МДП количественно оценивали (с использованием различных шкал) изменения в психотическом состоянии больных шизофренией и МДП после введения им налоксона (антагониста эндогенных опиатов) в дозе 0,3 мг/кг веса. Предполагалось, что введение налоксона должно приводить к блокированию опиатных рецепторов и снижению эффективной концентрации эндогенных опиатов.

Обследование, проведенное в условиях двойного слепого контроля на больных, устойчивых к предшествующей лекарственной терапии, показало, что 50% обследованных больных реагируют на введение налоксона улучшением своего психотического состояния. Это выражалось в снижении уровня галлюцинаторных и маниакальных расстройств и продолжалось на протяжении нескольких часов после введения налоксона.

Полученные данные рассматриваются в качестве аргумента, свидетельствующего об участии системы эндогенных опиатов в процессах, определяющих клинические проявления шизофрении и МДП.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИКО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИСХОДНОГО СОСТОЯНИЯ БОЛЬНЫХ ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ С ХОРОШИМ И НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ ЭФФЕКТОМ НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Ю.А.Лийвамяги

Кафедра психиатрии Тартуского университета, г.Тарту

Задачей настоящей работы явилось исследование особенностей клинического состояния и кортикальной деятельности больных параноидной шизофренией и уточнение профиля действия нейролептиков метофеназина, тиопроперазина и триперидола, широко применяемых в лечении этого контингента больных.

Под нашим наблюдением находилось 95 больных, которых разделили на две группы. В первую группу вошло 55 больных (32 женщины, 23 мужчины; средний возраст 42 года; средняя продолжительность болезни 14 лет; превалировали больные с параноидным синдромом и с умеренно прогрессирующим типом течения), у которых эффект 8-недельного курса лечения метофеназином (50-60 мг в день), тиопроперазином (40-50 мг в день) или триперидолом (2-5 мг в день) оказался незначительным, как и результаты предыдущего лечения. Вторую группу составляли 40 больных (22 женщины, 18 мужчин; средний возраст 41 лет; средняя продолжительность болезни 10 лет;

преобладали больные с параноидным синдромом, умеренно прогрессирующим типом течения), у которых применение тех же нейролептиков привело к высококачественным ремиссиям. Клиническое состояние больных оценивалось по Тартуской шкале выраженности психопатологической симптоматики (Ю.М. Саарма, Ю.А. Дийвамаги, 1972), состояние ВНД и вегетативной регуляции исследовалось при помощи выработанного в Тарту комплекса методик (Ю.М. Саарма, 1970). Полученные данные обработаны статистическими методами.

При оценке исходного клинического состояния больных оказалось, что упорный галлюциноз, выраженная эмоциональная тупость, заметное снижение моторной и волевой активности выявлялись преимущественно в первой группе больных и предвещали неблагоприятный прогноз лечения. В кортикальной деятельности у этих больных отмечались выраженные явления внешнего запредельного торможения. Процесс внутреннего торможения был меньше нарушен. Во второй группе больных в клинической картине характерными являлись умеренная или незначительная эмоциональная тупость и некоторое замедление психических процессов, но более выражено возбуждение и повышенная моторная активность. В состоянии ВНО и вегетативной регуляции у этих больных явления запредельного торможения были умеренные и охватывали преимущественно механизмы второй сигнальной системы.

Под влиянием лечения у больных второй группы наступали достоверные сдвиги в клиническом состоянии, выражавшиеся в исчезновении галлюцинаций, в уравнивании эмоциональной сферы с упорядочением мышления и поведения, в уменьшении расстройств сна и аппетита. Изменения у больных с неблагоприятной ремиссией оказались более скромными. В кортикальной деятельности у больных с хорошей ремиссией терапия нейролептиками обуславливала уменьшение запредельного торможения, улучшение внутреннего торможения, снижение повышенной реактивности вегетативного компонента ориентировочно-рефлекса и симпатикотонии. У больных с неблагоприятной ремиссией изменения в кортикодинамике выражались лишь в некотором улуч-

шении состояния внутреннего торможения, в снижении симпатикотонии и вегетативной реактивности, но улучшения возбудительного процесса не наступило.

Проведенные исследования показали также, что каждый нейролептик имеет свой профиль действия. Так, выяснилось, что хотя метофеназин по антигаллюцинаторной активности в группе больных с хорошей ремиссией не уступал тиопроперазину и триперидолу, общее антипсихическое и избирательное антибредовое действие последних более отчетливо выражено, особенно у больных в группе с неблагоприятной ремиссией. В то же время эутимизирующий эффект и нормализующее влияние на нарушенные витальные функции более характерны для метофеназина, что особенно заметно у больных с неблагоприятной ремиссией. В кортикальных механизмах метофеназин в первую очередь усиливал возбудительный процесс, а тиопроперазин и триперидол улучшали внутреннее торможение. Выявленные сдвиги в кортикодинамике больных более отчетливо выражались в группе больных с неблагоприятной ремиссией.

Проведенное исследование указывает на тесные связи между исходным клиническим состоянием, кортикодинамикой и эффектом лечения у больных параноидной шизофренией. Установленные различия в действии препаратов позволяют более целенаправленный выбор нейролептиков при лечении этих больных.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ФТОРФЕНАЗИНА НА ТИРОЗИНГИДРОКСИЛАЗУ МОЗГА

М.Ф.Минеева, В.С.Кудрин, Е.А.Кузнецова,
К.С. Раевский, А.Е. Васильев

Институт фармакологии АМН СССР, г. Москва

Фторфеназин, проявляющий подобно другим нейролептикам свойства специфического антагониста дофаминовых рецепторов, обладает в то же время свойством непосредственно действовать на тирозингидроксилазу (ТГ) мозга, вызывая активацию

фермента в опытах *in vitro*.

Используя полученный нами по оригинальной методике препарат очищенной ТГ из гипоталамуса крыс, изучали молекулярный механизм действия фторфеназина на этот фермент.

Установлено, что эффект фторфеназина не связан с активным центром ТГ, так как фторфеназин не устраняет ингибирующего действия α -метил-тирозина, взаимодействующего с ферментом в активном центре, и не влияет на количество доступных SH-групп, участвующих в связывании субстрата, тирозина.

С помощью титрования SH-групп реактивом Эллмана и п-хлормеркурийбензоатом (ПХМБ) было показано, что при субстратном торможении фермента не титруются медленно реагирующие SH-группы, которые в активном фермент-субстратном комплексе доступны для титрования после двухчасовой инкубации с ПХМБ. Фторфеназин устраняет субстратное торможение ТГ. При этом вновь становятся доступными для титрования медленно реагирующие SH-группы, которые были закрыты во время субстратного торможения.

Этот эффект показывает, что при взаимодействии с фторфеназином создаются препятствия для присоединения тирозина в ингибиторном участке и сохраняется активная конформация фермента.

Результаты дают основание рассматривать фторфеназин как аллостерический активатор тирозингидроксилазы.

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРЕДИКЦИИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ В РАМКАХ РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИКО-ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ ПРОГРАММ

Э.И. Минскер

Институт психиатрии АМН СССР, г. Москва

Современные психофармакологические исследования характеризуются попытками выйти за пределы эмпирически установленных критериев прогноза эффективности терапии психотропными препаратами. В этой целью при использовании принципов научно-программированной терапии разрабатываются подходы для индивидуальной предикции эффективности терапии. Одними из наиболее перспективных являются исследования, в которых для

предсказания терапевтической эффективности психотропных препаратов используется анализ их действия после введения однократной дозы. С этой целью в Институте психиатрии АМН СССР разработана специальная методика сбора и анализа клинических и биологических показателей, которая включает квантификацию и интеграцию клинических, фармакокинетических и ЭЭГ параметров в ответ на введение однократной дозы препарата до начала курсовой терапии. На основе этой методики было проведено изучение возможных предикторов терапевтической эффективности в рамках трех клинико-фармакокинетических программ при лечении литием, хлорпромазином и лепонексом. При этом были использованы методы математического моделирования фармакокинетических процессов. Исследование возможности индивидуальной предикции терапевтической эффективности профилактической терапии солями лития было проведено в группе 55 больных аффективными и шизо-аффективными психозами. У каждого больного для прогноза эффективности на основе введения однократной дозы препарата до начала профилактической терапии был рассчитан условный обобщенный фармакокинетический параметр, в котором были интегрированы данные о индивидуальном периоде полужизни лития в плазме и периоде полувыведения его с мочой. Показана высокая статистически достоверная корреляция указанного параметра с реальной эффективностью ($r^2 = 0,81$; $p < 0,01$), что позволяет использовать его для прогноза профилактического эффекта терапии. Проверочные исследования, проведенные в Москве, Львове и Ленинграде в рамках внутрисююзной программы по биологической психиатрии (1978-1979 гг.), подтвердили эти данные. В двух других проектах была сделана попытка предсказать индивидуальную терапевтическую эффективность хлорпромазина и лепонекса до начала курсовой терапии. Всего обследовано 76 больных шизофренией. Для каждого из больных был рассчитан индивидуальный обобщенный параметр, в котором были интегрированы клинические, фармакокинетические и ЭЭГ данные, и который оказался возможным использовать для предикции терапевтической эффективности. Сопоставление предикционного и реального коэффициентов эффективности показало их тесную взаимосвязь (для лепонекса $r^2 =$

= 0,795; для хлорпромазина $r^2 = 0,784$).

Полученные данные показывают перспективность дальнейших исследований возможностей индивидуального прогноза эффективности терапии психотропными препаратами.

ДЕЙСТВИЕ КУРСА ЛЕЧЕНИЯ ТРИСЕДИЛОМ, ТРИФТАЗИНОМ И ИНСУЛИНОМ НА АССОЦИАТИВНЫЕ ПРОЦЕССЫ БОЛЬНЫХ ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ

А.О. Михельсон

Лаборатория психофармакологии Тартуского университета
г.Тарту.

Эффект курсового восьминедельного лечения определялся модифицированным ассоциативным экспериментом (АЭ), методика его проведения, прием оценки его результатов и перечень примененных оценочных шкал описана ранее [I].

Каждая группа больных состояла из 30 человек, средний возраст в группе триседила 34,5 лет, в группе трифтазина 35,2 года, группа инсулинотерапии была моложе первых двух - 25,1 год ($p < 0,001$). Длительность заболевания была соответственно: 8,3 года, 8,9 лет и 3,3 года ($p < 0,001$). Структура и интенсивность клинической симптоматики регистрировалась также и шкалой АМП, до и после лечения, суммарная оценка изменялась соответственно: с 70,5 до 34,4 ($p < 0,001$), с 59,1 до 29,0 ($p < 0,01$), с 62,4 до 26,9 баллов ($p < 0,001$).

Средняя суточная доза триседила - 4,7 мг, трифтазина - 44,8 мг, средняя курсовая доза 280,5 мг и 2687,2 мг соответственно. Среднее количество ком инсулинотерапии составило 55,7.

В результате курса лечения триседелом и инсулином скорость течения ассоциаций облегчилась, достигая достоверных величин в половине случаев, оставаясь структурно различной. Трифтазин вызвал достоверные изменения во всех четырех определяемых параметрах скорости АЭ на все семь категорий сигнальных слов (КСС).

Выявилась различная структура частот первых и вторых слов-ответов (I СО и II СО) после воздействия лечением тре-

мя препаратами, направленность динамики этих изменений при этом остается одинаковой (см.табл.).

Таблица

Статистически достоверные изменения частот первых и вторых слов-ответов АЭ после курса лечения триседалом (С), трифтазином (Ф) и инсулином (И)

			Категории слов-ответов (КСО)												
			АК	АК КК	I.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	Ю	
I ответ	Категории оригинальных слов (КСС)	I						С↑		И↑		И↑		И↓	
		II			И↓		С↑							С↓	
		III												Ф↓	
		IV													
		У		Ф↓		С↑	Ф↓		Ф↓		И↑		С↓		
		УI											И↑		
		УII										Ф↓	И↓		
		I.				4.		6.							
		2.	3.		5.		7.	8.	9.	Ю.					
		I				С↑		И↑		И↑		С↓			
		II				С↑					С↓	Ф↓			
		III				Ф↑					С↓	Ф↓	И↓		
IV				Ф↑	С↑										
У		Ф↓		Ф↑	С↑										
УI		Ф↓			С↑	С↓					И↓				
УII		Ф↓									С↓	Ф↓			

Примечание: ↑ - увеличение или ↓ - уменьшение величины частот слов-ответов после курса лечения.

АК - абстрактные категории, ИК - конкретные категории слов-ответов и сигнальных слов

Так, в структуре первого ответа трифтазин (Ф) снижает величину только абстрактных слов-ответов на У КСС ($p < 0,05$), триседал - (С), напротив, увеличивает частоту только конкретных слов-ответов на I, II и У КСС ($p < 0,05$). Струк-

тура действия инсулинотерапии разнонаправлена - происходит снижение частоты ответов абстрактными понятиями - I КСО ($p < 0,05$) и увеличение частоты конкретных - У и УП КСО ($p < 0,01$ и $p < 0,05$). Особенностью действия изучаемых препаратов на частотную структуру первых слов-ответов является их совершенно различные, неповторяющиеся места воздействия.

Этого не наблюдается в частотной структуре вторых слов-ответов. Здесь действие триседила и трифтазина взаимно перекрывается, сам его характер разнонаправлен. У триседила появляется снижающий эффект на частоту абстрактных ответов - IV КСО на УП КСС ($p < 0,05$), трифтазин же проявляет свойство увеличивать частоту конкретных ответов - III КСО на III, IV и У КСС (все $p < 0,05$).

Все исследуемые препараты уменьшают частоту неадекватных ответов (см. таблицу).

Полученные результаты подтверждают общепринятую клиническую характеристику действия исследуемых препаратов, детально раскрывая изменения, происходящие в ассоциативных процессах больных под влиянием терапии.

Литература

1. А.О. Михельсон. Структура ассоциативной деятельности здоровых лиц и больных шизофренией в зависимости от характера сигнальных слов. В кн.: Труды по медицине XXXIV. Проблемы шизофрении и психофармакологии. Тарту, 1977, с. 90-100.

ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ПСИХИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Л.Б.Нурманд, Л.С. Мехилаев

Кафедра фармакологии и кафедра психиатрии
Тартуского университета, г.Тарту

Хорошо известно, что эффективность фармакотерапии зависит не только от правильного выбора лекарственного вещества и его оптимальной дозы, но также и от умения врача поддерживать необходимую концентрацию вещества в организме в течение нужного времени. Это последнее основывается на знании фармакокинетики данного вещества в организме конкретного больного, т.е. фармакокинетических свойств последнего. Поэтому сведения о фармакокинетических свойствах больного имеют первостепенное значение. В настоящее время еще большие трудности представляет определить фармакокинетику каждого назначаемого препарата у конкретного больного, что практически и не проводится.

Целью настоящей работы было сравнение фармакокинетических свойств больных на основании фармакокинетики барбитала. Элиминация барбитала осуществляется в основном окислением радикала при C_5 , причем в окислении участвуют неспецифические оксидазные системы микросом печени, главным образом система цитохрома P_{450} . Выделение почками практического значения в элиминации этого барбитурата не имеет. То же неспе-

цифические оксидазные системы печени участвуют и в элиминации многих других лекарственных веществ, в том числе и применяемых в психиатрической практике. Поэтому кажется обоснованным предположение, что отмечаемые индивидуальные различия в фармакокинетике барбитала распространяются и на фармакокинетику аналогичных веществ.

Опыты проведены на 31 женщине в возрасте от 17 до 65 лет. Из них 3 были практически здоровые (студентки), а остальные – больные Тартуской психоневрологической больницы с диагнозами шизофрении (всего 21) и хронический алкоголизм (всего 7). Барбитал вводился в дозе 400 мг натощак внутрь, содержание его в цельной венозной крови определялось спектрофотометрически в течение 6 часов. На основании полученных данных строилась концентрационная кривая и высчитывались константа инвазии (K_I), коэффициент распределения (Δ'), период полусуществования (T_{50}), константа элиминации (K_2) и тотальное очищение (O_T). Средние данные всей группы приведены в таблице.

Таблица

Показатели фармакокинетики барбитала

Показатели	K_I	Δ'	T_{50} (часов)	K_2	O_T мл/мин.кг
М	0,032	0,90	9,62	0,0017	1,38
\pm м	0,013	0,093	1,26	0,00023	0,20

Выяснилось, что индивидуальные показатели фармакокинетики барбитала варьируют в довольно большой степени. При этом не отмечается строгой зависимости вариации показателей от возраста, массы тела, диагноза или полученного ранее лечения. Основываясь на этом, исследованных больных можно было подразделить условно на три группы по особенностям всасывания, распределения и элиминации, а именно на лица со средними, ускоренными или замедленными свойствами. В соответствии с этим был проведен анализ некоторых клинических показателей и эффективности психофармакотерапии, получаемой дан-

ными больными. Из сопоставления клинических показателей с фармакокинетическими параметрами барбамила удалось выявить определенные корреляции.

В группе хронических алкоголиков (7 больных) отмечает-ся связь между основным эмоциональным фоном и скоростью всасывания, связь между возрастом больной и стажем алкого-лизма, с одной — и скоростью всасывания и характером рас-пределения кровь/ткань, с другой стороны, а также связь ме-жду возрастом, началом употребления алкоголя, снижением толерантности к алкоголю и скоростью элиминации.

В группе больных шизофренией (21 больная) корреляция обнаружилась между эффективностью психофармакотерапии (про-должительностью ремиссии) и скоростью всасывания, эффектив-ностью психофармакотерапии и характером распределения бар-бамила, а также и величиной тотального очищения. У больных с преимущественным распределением барбамила в ткань эффек-тивность фармакотерапии была большей, также она была у бо-льных с замедленной скоростью элиминации барбамила.

Можно предположить, что хороший лечебный эффект психо-тропных веществ также зависит от лучшего проникновения ве-щества в ткань (мозг) и от более продолжительного пребыва-ния вещества в организме. Таким образом, намечается опре-деленный параллелизм между некоторыми особенностями фарма-кокинетики барбамила и эффективностью применяемых больной психотропных средств, определяемой их фармакокинетикой.

Из анализа результатов следует, что отмеченные особен-ности фармакокинетики барбамила можно отнести и к другим используемым в клинике веществам. Это указывает на принци-пиальную возможность использования определения фармакокине-тики барбамила с целью прогнозирования особенностей фарма-кокинетики других нейро- и психотропных веществ у данного больного.

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ БИОЛОГИЧЕСКИМИ КОЛЕБАНИЯМИ СОДЕРЖАНИЯ МОНОАМИНОВ В МОЗГУ БЕЛЫХ КРЫС И ДЕЙСТВИЕМ НЕЙРОЛЕПТИКОВ

М.Я.Оттер

Научно-исследовательский Институт общей и молекулярной патологии Тартуского университета,
г. Тарту

В настоящее время седативное и антипсихотическое действие нейролептиков связывают с изменениями в метаболизме дофамина (ДА), норадреналина (НА) или серотонина (5-ОТ).

За последнее десятилетие выяснилось, что моноаминергические системы далеко не статические, а в них происходят сезонные, суточные и другие физиологические колебания.

Нашими предыдущими работами доказана заметная сезонность содержания 5-ОТ, НА, ДА и их метаболитов — гомованилина — новой кислоты (ГВК) и 5-оксииндолуксусной кислоты (5-ОИУК) в мозге лабораторных животных. Но наряду с сезонными наблюдаются и суточные изменения содержания моноаминов в мозге.

Нами определялись амины в разных частях мозга белых крыс 4 раза в сутки (06.00, 12.00, 18.00 и 24.00) при 12-часовом световом периоде. Содержание 5-ОТ как в переднем мозге, так и в стволе мозга крыс в течение светового периода выше суточной средней. Амплитуда колебания содержания 5-ОТ около 35 %. Содержание ДА и НА в переднем и межуточном мозге, напротив, выше в темновом периоде. Амплитуда суточного колебания в осенне-зимний период в переднем мозге у обоих катехоламинов в среднем 33%. Содержание метаболитов моноаминов варьирует сильнее. Суточные колебания зависят от сезона года.

Если допустить, что механизм действия нейролептиков связан с изменениями в метаболизме моноаминов, вышеприведенные значительные изменения в содержании моноаминов интактных животных не могут отразиться на действии нейролептиков в зависимости от времени суток, а также года. Проявляются суточные и сезонные колебания действия нейролептиков. Известно, что эффекты специфического нейролептика производного бути —

рофенона галоперидола связаны с блокадой дофаминовых рецепторов, о чем свидетельствует увеличение содержания конечного обменного продукта – гомованилиновой кислоты. Наши опыты на белых крысах показали, что существует обратная зависимость между содержанием гомованилиновой кислоты и вызванными галоперидолом изменениями ее концентрации. Чем ниже содержание ГВК у контрольных животных, тем больше повышение ГВК по сравнению с контролем под влиянием галоперидола (1 – 10 мг/кг) и наоборот.

Таблица

Изменения содержания кислых метаболитов дофамина и серотонина под влиянием нейролептиков в переднем мозге крыс

Час	Содержание ГВК		Содержание 5-ОИУК	
	контроль мкг/г	% от контроля при 5 мг/кг галоперидола	контроль мкг/г	% от контроля при 1% мг/кг левомепро- ромазина
06	0,41	207%	0,27	204%
12	0,62	113%	0,32	165%
18	0,27	280%	0,35	
24	0,17	342%	0,41	112%

Многими работами показано, что действие фенотизинового деривата левомепромазина связано с серотонинергической системой в центральной нервной системе, а именно повышением накопления 5-ОИУК. В наших опытах при введении левомепромазина (10 мг/кг) отмечается обратная корреляция между содержанием 5-ОТ и его метаболита у контрольных животных и вызванными им изменениями по сравнению с контролем.

Обратная корреляция между содержанием кислых метаболитов моноаминов в мозге крыс у интактных контрольных животных в определенный момент времени и изменениями, вызванными нейролептиками, в их концентрации в то же время показывает как суточный, так и сезонный ритм. Галоперидол повышает содержание ГВК и левомепромазин содержание 5-ОИУК, тем больше, по сравнению с контролем, чем ниже соответственно

содержание ГВК и 5-ОИУК в это время в мозге контрольных крыс. Физиологическая суть названной взаимосвязи остается пока неясной.

О ВЛИЯНИИ ПСИХОТРОПНЫХ СРЕДСТВ НА ИЗМЕНЕНИЕ ЛИЧНОСТИ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ

Г.П.Пантелеева, М.Я.Цуцульковская, К.Е.Борисова
Институт психиатрии АМН СССР, г. Москва

Широкое развитие психофармакологии во многом способствовало пересмотру традиционных представлений о сущности изменений личности при шизофрении и их динамике. С одной стороны, длительное применение нейролептиков обусловило значительную частоту состояний эмоциональной индифферентности, нивелировки интересов и прежних творческих возможностей, нередко трактуемых как негативные нарушения при шизофрении. С другой стороны, введение психофармакотерапии обнаружило возможность излечения ряда проявлений дефекта, и привело к пересмотру прежней точки зрения о необратимом характере этих расстройств.

С учетом указанных аспектов лекарственного патоморфоза шизофрении было проведено клиническое изучение психотропной активности ряда ноотропных средств, наиболее адекватных для коррекции изменений личности при шизофрении. Являясь синтетическими аналогами биологически активных соединений, осуществляющих регуляцию психических функций в организме, ноотропы, как оказалось, в силу присущих им активирующего и психорегулирующего влияний, способны оказывать лечебное воздействие и при явлениях, расцениваемых прежде как "дефицитарные" признаки шизофрении. Проанализировано психотропное воздействие ряда ноотропных средств (аминалона, пирацетама, цитидитола, пантогама) на шизофренические дефектные состояния у 129 больных шизофренией с разными формами течения. Наилучший эффект от применения этих препаратов отмечен у больных с относительно небольшой давностью болезни (4-10 лет) в рамках

вялого и шубообразного течения, где негативные изменения носили неглубокий характер и оценивались как легкие психопатоподобные или апато-абулические. Действие ноотропных средств в этих случаях проявлялось в общей регуляции поведения, восстановлении побуждений к целенаправленной деятельности и повышении работоспособности.

Такой эффект ноотропных средств позволяет изменить прежние представления о неизлечимости негативных изменений при шизофрении и делает актуальным исследование этих состояний в двух аспектах: в плане расширения поиска путей и возможностей терапевтического воздействия на эти расстройства и в отношении необходимости научной разработки этой важной проблемы теории шизофрении.

ТАРТУСКИЙ КОМПЛЕКС МЕТОДИК ИЗУЧЕНИЯ ДЕЙСТВИЯ ПСИХОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА КОРТИКАЛЬНЫЕ ФУНКЦИИ ЧЕЛОВЕКА

Ю.М.Саарма

Кафедра психиатрии Тартуского университета,
г.Тарту

В рамках клинического изучения новых психофармаконов наиболее существенной задачей является выяснение действия препаратов на психофармакологические симптомы больных, выявление структуры клинического эффекта. Для стандартной регистрации симптоматики больных и для выявления общих закономерностей действия отдельных лекарств успешно применяются различные клинические оценочные шкалы. Полученные таким путем материалы служат основой в выработке дифференцированных показаний к терапевтическому применению исследованных препаратов.

Наш многолетний опыт клинико-психофармакологических исследований показал, что систематическое и комплексное изучение кортикальной динамики в ходе применения психофармаконов во многом дополняет и уточняет картину о структуре терапевтического действия лекарств, тем самым содействуя вы-

яснению более подробных дифференцированных показаний к их применению в лечебной практике.

На кафедре психиатрии и в лаборатории психофармакологии ТГУ выработан и апробирован комплекс методик исследования кортикальных функций человека. Данный комплекс успешно применяется в изучении как здоровых лиц, так и психически больных. На основе материалов здоровых лиц вычислены нормативные величины всех измеряемых параметров отклонения у больных оцениваются на основе этих величин.

Тартуский комплекс состоит из шести методик, каждая из которых характеризует состояние отдельных кортикальных функций (таб. I).

В ходе опыта регистрируют параметры, характеризующие процессы возбуждения и внутреннего торможения в соответствующих кортикальных механизмах. Целиком комплекс вырисовыв-

Таблица

Общая характеристика Тартуского комплекса методик исследования кортикальных функций человека

Методика исследования	Исследуемые кортикальные функции
Опыт с запоминанием	Замыкательная деятельность второй сигнальной системы (фиксация)
Тест оперативной памяти	Замыкательная деятельность второй сигнальной системы (оперативная память)
Ассоциативный эксперимент	Ликвидность старых словесных связей
Тест вычисления по Крепелину	Ликвидность автоматизированных словесных связей
Корректурный тест	Взаимодействие словесной и моторной систем
Опыт с моторным рефлексом	Образование новых связей в моторной системе

вает картину параметров элементарных кортикальных функций у данного больного. Данные повторных исследований до начала и в ходе лечебного курса характеризуют системный эффект изучаемого лечебного средства на кортикальные функции. Эти данные являются дополнительной информацией о механизмах действия психотропных средств и служат основой для более целенаправленного и более эффективного их применения.

ОСОБЕННОСТИ ДЕЙСТВИЯ ИМИПРАМИНА ПРИ ВНУТРИ- ВЕННОМ ВВЕДЕНИИ У ДЕПРЕССИВНЫХ БОЛЬНЫХ

Ю.М.Саарма, М.М.Саарма, В.Э.Васар

Кафедра психиатрии и лаборатория психофарма-
кологии (НИИ ОМП) Тартуского университета, г.Тарту

Исследованию подвергались 30 депрессивных больных (по диагнозам: шизофрения – 10, инволюционная меланхолия – 10 и неврозы – 10 больных; по синдромам: ипохондрически– депрессивный синдром – 11, тревожно-депрессивный – 9 и заторможенная депрессия – 10 больных), Средний возраст больных 44,7 лет, средняя длительность заболевания 5,4 лет и среднее количество госпитализаций 2,4 раз.

Больным вводили внутривенно от 25 до 100 мг имипрамина в 250 мл 5%-ном растворе глюкозы в день (при заторможенной депрессии 25–50 мг, при ипохондрически-депрессивном синдроме 50–75 мг и при тревожно-депрессивном синдроме 50–100 мг). Продолжительность лечебного курса 10 сеансов.

Клиническое состояние больных оценивалось до лечения и на 5 и 10 дни курса лечения при помощи шкал АМП и Гамильтона. Характеристика динамики отдельных психических функций и компонентов депрессии приведена на рисунках 1 и 2, в виде величины t сравнения исходного уровня с 5-ым и 10-ым сеансами лечения.

Из суммарных данных по шкале АМП (рис.1) выясняется, что наиболее выраженно улучшаются эмоциональная и волевая сфера больных. По шкале Гамильтона (7–12) наиболее выраженным является улучшение настроения. Следует отметить, что

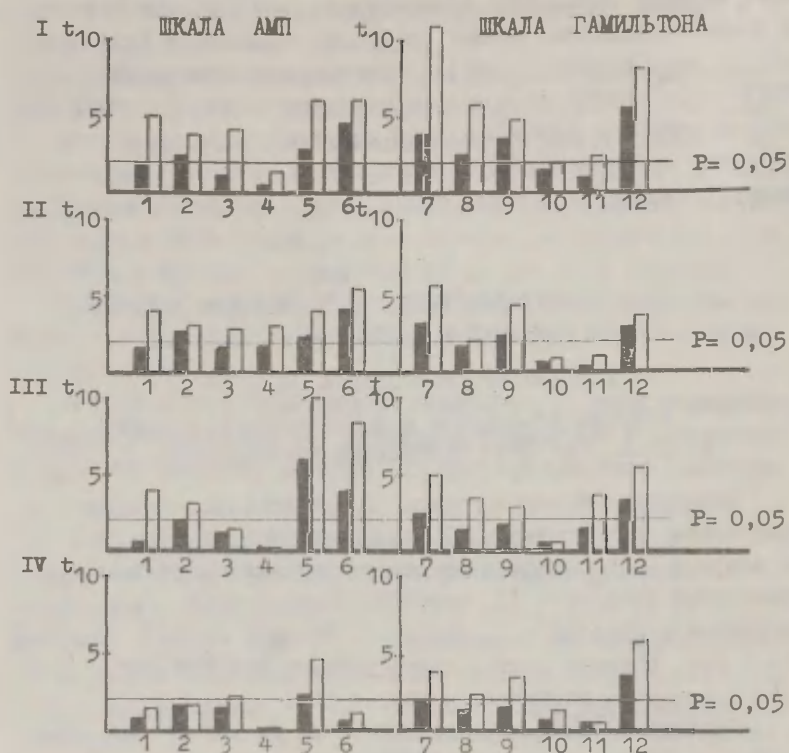


Рис. I. Улучшение психического состояния депрессивных больных по шкалам АМП и Гамильтона под влиянием внутривенного применения имипрамина.

— I. Весь контингент. II. Шизофрения. III. Инволюционная меланхолия. IV. Неврозы.

— Черный столбик: улучшение к 5-ому сеансу лечения.

— Белый столбик: улучшение к 10-ому сеансу лечения.

— I. Память и внимание, 2. Мышление (форменное), 3. Мышление (по содержанию), 4. Восприятие, 5. Эмоциональная сфера, 6. Волевая сфера (по шкале АМП), 7. Настроение, 8. Тревога, 9. Заторможенность, 10. Ипохондрия, 11. Соматические недомогания, 12. Инсомния (по шкале Гамильтона).

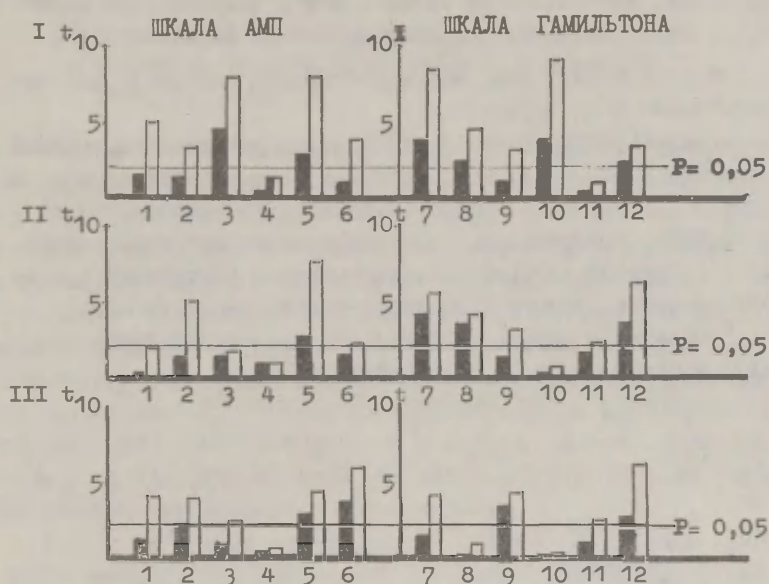


Рис. 2. Улучшение психического состояния депрессивных больных по шкалам АМП и Гамильтона под влиянием внутривенного применения имипрамина. I. Депрессивно-ипохондрический синдром. II. Тревожно-депрессивный синдром. III. Заторможенная депрессия.

Объяснение остальных признаков: см. рис. I

при внутривенном введении имипрамина в отличие от его энтерального применения достигается заметное улучшение сна. Лечение оказывает благоприятное влияние также на тревожность и заторможенность. Если сравнивать больных шизофренической депрессией, инволюционной меланхолией и депрессивным неврозом, то видно, что при неврозах изменения более скромные.

Это объясняется тем, что при неврозах нарушения психики относительно мало выражены.

У больных инволюционной меланхолией улучшение в волевой и эмоциональной сферах оказываются весьма значительными, а у больных шизофренией более скромными. При ипохондрически-депрессивном синдроме (рис.2) существенным является благоприятное влияние внутривенного применения имипрамина на ипохондрические жалобы и на нарушения мышления по содержанию. У больных с заторможенной депрессией наблюдается уменьшение заторможенности волевой активности.

ДИНАМИКА СОДЕРЖАНИЯ СЫВОРОТОЧНЫХ ИММУНО- ГЛОБУЛИНОВ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ ПОД ВОЗ- ДЕЙСТВИЕМ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ

Л.Ю.Тоомаспоег, О.Х.Тоомла

Лаборатория экспериментальной и клинической
психофармакологии ИОМП Тартуского универси-
тета, г. Тарту

В рамках иммунологической концепции шизофрении важное ме-
сто имеет исследование содержания сывороточных иммуноглобули-
нов (СИГ). Иммуноглобулин (IgA, IgG, IgM) – это белки ,
которые синтезируются в организме в ответ на антигенное раз-
дражение. Известно, что содержание СИГ повышено при ряде за-
болеваний, таких как острый инфекционный гепатит, постинфек-
ционный и алкогольный цирроз печени, инфаркт миокарда и др.
И, наоборот, при ряде других заболеваний наблюдается пониже-
ние содержания СИГ. Вопрос о значимости СИГ в патогенезе ши-
зофрении пока мало разработан и имеющиеся данные немногочис-
ленны и противоречивы. Особенно мало известно о колебаниях
СИГ больных шизофренией в курсе лечения.

В этом сообщении мы предлагаем данные, полученные при изу-
чении динамики содержания СИГ 10 больных шизофренией, кото-
рые получили курс инсулинотерапии. Кровь 133 доноров, служив-
шая контрольной группой, была получена на станции переливания
крови Тартуской клинической больницы. Исследования проводи-
лись при поступлении больного в стационар до лечения и в пе-
риоде лечебного курса через каждые две недели.

По нашим данным, значения всех СИГ до лечения превышают
соответствующие значения группы доноров (табл.). Но только
содержание IgG увеличено в статистически значимой степени
по сравнению со здоровыми лицами ($p < 0,05$). В периоде лечеб-
ного курса значения IgG у больных шизофренией заметно умень-
шаются и с 8-ой недели лечения они достоверно ниже, чем у до-
норов. Из таблицы видно, что в периоде лечения инсулином име-
ет место достоверное снижение содержания IgA и IgG в кро-
ви больных шизофренией ($p < 0,05$).

Таблица

Динамика средних величин содержания сывороточных иммуноглобулинов больных шизофренией в курсе лечения инсулином

Исследованные группы		Содержание иммуноглобулинов в сыворотке крови в мг/мл		
		IgA	IgG	IgM
Группа доноров		$2,2 \pm 0,1$	$11,6 \pm 0,3$	$1,5 \pm 0,1$
Больные шизофренией	I до лечения	$2,5 \pm 0,4$	$13,7 \pm 1,3^+$	$1,6 \pm 0,3$
	II через 2 недели	$2,4 \pm 0,4$	$12,0 \pm 1,0$	$1,6 \pm 0,4$
	III через 4 недели	$2,0 \pm 0,3$	$11,8 \pm 1,4$	$1,3 \pm 0,2$
	IV через 6 недель	$2,2 \pm 0,5$	$10,7 \pm 1,2$	$1,4 \pm 0,2$
	V через 8 недель	$2,2 \pm 0,3$	$9,4 \pm 0,9^+$	$1,8 \pm 0,4$
	VI в конце лечебного курса	$1,7 \pm 0,2_1$	$10,6 \pm 8^+_1$	$1,7 \pm 0,4$

Примечание: + достоверность различия от группы доноров $p < 0,05$

I Достоверность различия величины в разные периоды курса лечения от величины до лечения $p < 0,05$

При распределении больных по разным клиническим признакам выяснилось, что статистически достоверное снижение значений IgA и IgG в период лечения свойственно больным, продолжительность болезни которых больше и которые госпитализировались неоднократно. В этих же группах больных статистически достоверно большие значения IgA и IgG до лечения, причем эти фоновые значения достоверно превышают соответствующие значения здоровых доноров ($p < 0,05$).

По нашим данным, у больных с большей продолжительностью

заболевания в конце лечебного курса среднее значение IgM достоверно превышает значение здоровых ($p < 0,05$).

ЭФФЕКТ ЛЕЧЕБНОГО КУРСА ГАЛОПЕРИДОЛОМ НА СОДЕРЖАНИЕ СЫВОРОТОЧНЫХ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ

О.Х.Тоомла, Л.Ю.Тоомаспозг

Лаборатория экспериментальной и клинической психо-
фармакологии ИОМП Тартуского университета, г.Тарту

В данном сообщении представлены данные, полученные при изучении динамики содержания сывороточных иммуноглобулинов 23 больных шизофренией во время лечения галоперидолом. Кровь 133 доноров, служившая контрольной группой, была получена на станции переливания крови Тартуской клинической больницы.

Исследования проводились при поступлении больного в стационар до лечения, в середине лечебного курса и по окончании лечения.

По нашим данным, величины IgA и IgG до лечения превышают соответствующие величины группы доноров (табл.), но только содержание IgA увеличено в статистически значимой степени ($p < 0,01$). В ходе лечебного курса галоперидолом значения IgA заметно снижаются, приводя к устранению достоверных различий между больными и донорами. Анализ результатов обследования не выявил существенных различий в содержании сывороточных иммуноглобулинов в величинах динамики и по окончании лечения в зависимости от факторов пола, возраста и формы заболевания.

Выяснилось, что достоверное снижение среднего значения IgA в периоде лечебного курса галоперидолом имеет место у больных с меньшей продолжительностью заболевания, а также у больных, которые заболели в более раннем возрасте. В группе больных, которые при заболевании были моложе (до 30 лет) среднее значение IgA понижается к концу лечебного курса

до уровня здоровых (соответственно 2,3 и 2,2 мг/мл). Достоверное снижение содержания IgG в периоде лечения галоперидолом мы наблюдали в сыворотке больных, которые достигли хорошей ремиссии ($p < 0,05$). У больных, психическое состояние которых во время лечения не улучшалось, содержание IgG, наоборот, увеличивается. Достоверное увеличение значений IgG наблюдается у больных с меньшей продолжительностью заболевания ($p < 0,05$). Анализ результатов обследования выявил некоторые факторы (употребление алкоголя, инсулинотерапия в

Таблица

Динамика средних величин содержания сывороточных иммуноглобулинов больных шизофренией в курсе лечения галоперидолом

Исследованные группы		Содержание иммуноглобулинов в сыворотке крови в мг/мл		
Группа доноров		IgA	IgG	IgM
		2,2 \pm 0,1	11,6 \pm 0,3	1,5 \pm 0,1
Больные шизофренией	I до лечения	2,9 \pm 0,2 ⁺	12,5 \pm 0,7	1,4 \pm 0,1
	II в середине лечебного курса	2,5 \pm 0,2	11,3 \pm 0,6	1,5 \pm 0,2
	III в конце лечебного курса	2,5 \pm 0,2	12,1 \pm 0,8	1,4 \pm 0,2

Примечание: + достоверность различия от группы доноров $p < 0,01$

анамнезе, больные, заболевавшие в более молодом возрасте; больные, психическое состояние которых при поступлении оценено в 0 баллов), при которых фоновые значения до лечения IgA достоверно превышают среднее значение здоровых доноров. У больных, которые госпитализируются в относительно хорошем психическом состоянии, во время лечения значения IgG постоянно увеличиваются и к концу лечебного курса достоверно превышают как уровень здоровых, так и соответствующие значения больных, оценка психического состояния которых

при госпитализации была оценена в 0 баллов ($p < 0,05$). В конце лечебного курса у больных, которые достигают хорошей ремиссии и у больных шубообразным и периодическим течением процесса значения IgM достоверно меньше, чем у здоровых доноров ($p < 0,05$ и $p < 0,01$).

РЕМИССИИ ПРИ РЕКУРРЕНТНОЙ ШИЗОФРЕНИИ В ЭРЕ
ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИИ И ДО НЕЕ (ПО ДАННЫМ
ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ)

М.К.Цаунаэ

Рижский медицинский институт, г. Рига

Представления об изменениях, происшедших в эре психофармакотерапии в структуре ремиссий при рекуррентной шизофрении, основываются главным образом на данных клинического изучения болезни, проведенного на выборочном материале. Целью нашего исследования была верификация и характеристика общих тенденций лекарственного патоморфоза ремиссий рекуррентной шизофрении на большом материале клинических наблюдений, собранном по эпидемиологическому принципу.

В общей сложности нами получены данные о 585 больных рекуррентной шизофренией. При изучении ремиссий больных распределили по трем группам и в каждой из них фиксировали особенности ремиссий в течение семилетнего периода после манифестации психоза. К первой группе были отнесены больные, у которых болезнь началась и в первые 7 лет протекала в период, предшествовавший внедрению в практику психотропных средств; основными методами лечения были инсулинокоматозная, конвульсивная терапия. Ко второй группе отнесли больных, у которых болезнь манифестировала и в первые 7 лет протекала после введения в практику аминазина; аминазин применялся как сам по себе, так и в комбинациях с шокowymi методами. В третью группу вошли больные с началом болезни и течением ее в период полифармакотерапии, когда наряду с аминазином широко стали применяться другие фенотиазиновые

производные, бутирофеноны, тиоксантены и антидепрессанты, а использование шоковых методов значительно сократилось. Состав больных в указанных группах был сходным в отношении возраста манифестации психоза, в отношении пола, частоты сопутствующих развитию приступов внешних вредностей.

В результате проведенного нами исследования было обнаружено у больных второй и третьей группы статистически значимое сокращение продолжительности ремиссий и ухудшение качества повторных ремиссий. К концу семилетнего периода наблюдения у больных второй и третьей группы ремиссии в среднем оказались хуже: у них статистически значимо чаще отмечалось некоторое снижение энергетического потенциала и тенденция к тимопатическим расстройствам, особенно при циркулярном варианте течения болезни. Комбинация нейролептиков с инсулинокоматозной терапией существенно не улучшила качества ремиссий.

Полученные нами данные указывают на некоторые стороны неблагоприятного действия нейролептиков на течение рекуррентной шизофрении и целесообразность их более осторожного применения.

ВЛИЯНИЕ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ НА ГЛАДКИЕ МЫШЦЫ

С.М.Юриссон

Кафедра фармакологии Тартуского университета, г.Тарту

В настоящее время в нейрофармакологии уделяется все большее внимание изучению действия веществ на рецепторном и молекулярном уровне. Имеются данные, что влияние дофамина на тонус сосудов, особенно в паренхиматозных органах, связано с его действием на специфические дофаминовые рецепторы, расположенные в гладких мышцах стенки сосудов [I]. Согласно данным других авторов, эффекты дофамина на сосуды и сердце связаны с его действием на альфа- и бета-адренорецепторы гладких мышц [2,3,4]. Имеются лишь единичные сообщения [5] в пользу существования дофаминовых рецепторов в гладких мышцах желудочно-кишечного тракта.

В настоящей работе была сделана попытка проанализировать влияние агонистов и антагонистов дофаминовых рецепторов на эффекты адrenomиметиков в опытах на изолированных полосках тонкой кишки крысы. Для анализа применяли следующие вещества: дофамин, апоморфин, норадреналин, мезатон, адреналин, изадрин. В качестве антагонистов дофамина применяли нейролептики галоперидол, левомепромазин, а также метоклопрамил, блокатор дофаминовых рецепторов, не обладающий выраженной антипсихотической активностью, и альфа-адреноблокатор дигидроэрготамин. Для оценки силы действия и специфичности антагониста определяли их относительную антагонизирующую активность, которую выражали величиной $ра_2$.

Дофамин ($10^{-5}M$), апоморфин ($10^{-5}M$), норадреналин ($10^{-7}M$) и мезатон ($10^{-4}M$) вызывали расслабление гладких мышц. На фоне апоморфина альфа-адреномиметики не оказывали своего расслабляющего действия, в то время как бета-адреномиметики вызывали дополнительное расслабление мышц кишки. Несколько неожиданным оказался факт, что альфа-адреноблокатор дигидроэрготамин более сильно антагонизировал эффекту дофамина, чем норадреналина. Этот вопрос не ясен и требует дальнейших исследований. На основании этих данных можно предположить, что эффекты дофаминомиметиков дофамина и апоморфина осуществляются через альфа-рецепторы. Однако, как показали опыты с антагонистами дофаминовых рецепторов, они в большей степени антагонизировали влиянию дофамина.

Таблица

Величины $ра_2$ антагонистов дофамина и норадреналина на изолированном отрезке тонкой кишки белой крысы

Антагонист Агонист	Дигидроэрготамин	Галоперидол	Левомепромазин	Метоклопрамид
Норадреналин	6,85	6,2	4,3	10,8
Дофамин	10,8	7,6	7,3	12,3

Более высокие величины $ра_2$ дофаминоблокаторов галоперидола, левомепромазина, метоклопрамида при использовании дофамина в качестве агониста (табл.) свидетельствуют о том, что

расслабляющее действие дофамина опосредуется не только через альфа-адренорецепторы. Можно предполагать, что в эффектах дофамина и других дофаминомиметиков участвуют другие специфические рецепторы, локализирующиеся в стенке тонкой кишки.

Литература

1. Goldberg L. I. Biochem. Pharmacol., 1975, 24, 651-653.
2. Комиссаров И.В., Кривобок Г.К., Макарова Л.Е. - Фармакол. и токсикол, 1975, т. XXXVШ, № 4, 419-423.
3. Endoh M. Br. J. Pharmacol., 1975, 55, 475-486.
4. Moriehita H., Fukubawa T. Arch. Int. Pharmacodyn, 1974, 212, 317-327.
5. Пустовойтова З.Е.-В сб.: Дофамин. М., 1969, 29.

II. МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И ПРИ- МЕНЕНИЕ ТРАНКВИЛИЗАТОРОВ

ДЕЙСТВИЕ ОДНОРАЗОВЫХ ДОЗ ПСИХОТРОПНЫХ ВЕЩЕСТВ НА НЕКОТОРЫЕ ФУНКЦИИ ПАМЯТИ ЗДОРОВЫХ ЛИЦ

Т.К.Аган

Лаборатория психофармакологии НИИ ОМП
Тартуского университета, г. Тарту

Целью настоящего исследования было изучить действие однократных доз фенибута, диазепама, хлорпротиксена, тиоридазина, галоперидола, тизерцина, стелазина, парстелина, резерпина, мелипрамина и фепирона на некоторые функции памяти у здоровых лиц.

Исследовано 205 здоровых лиц в возрасте 17-38 лет. Комплекс экспериментальных методик включал опыт запоминания, тест оперативной памяти и тест умножения. Исследования проводились в стандартных условиях при помощи двойного слепого метода дважды перед приемом препарата и спустя 1 и 2 часа после приема препарата или плацебо.

Из результатов работы следует отметить следующее. Диазепам в дозе 10 мг в опыте с запоминанием снижал индекс памяти и увеличивал количество неадекватных повторений ($p < 0,01$).

Меллерил в дозе 50 мг и хлорпротиксен в дозе 30 мг в показателях проведенных исследований ни в одном случае статистически достоверных отклонений от исходного уровня не вызвали.

Фенибут в дозе 0,8 г в опыте с запоминанием ни в одном показателе статистически достоверных изменений не вызвал. В меньших дозах (0,1-0,4 г) в опыте с запоминанием можно было отметить тенденцию к уменьшению отклонений латентного периода.

В тесте оперативной памяти фенибут в дозе 0,4 - 0,8 г обуславливал тенденцию к улучшению индекса оперативной

памяти. Достоверность этого эффекта увеличивается в связи с тем, что под действием плацебо имелась четкая тенденция к снижению индекса оперативной памяти.

Фепирон в опыте с запоминанием в дозе 0,05 г изменений не вызвал, в дозе 0,4 и 0,8 г снизил индекс памяти.

Тизерцин в дозе 25 мг и 50 мг в опыте с запоминанием увеличивал количество неадекватных повторений ($p < 0,05$), при дозе 50 мг можно было отметить лишь тенденцию к уменьшению индекса памяти.

Галоперидол в дозе 2 и 4 мг в опыте с запоминанием обуславливал тенденцию к уменьшению индекса памяти и тенденцию к увеличению количества неадекватных повторений.

Стелазин в дозе 5 мг, резерпин в дозе 0,25 мг и 0,05 мг и парстелин достоверных изменений не вызывали.

Мелипрамин в дозе 25 мг и 50 мг в опыте с запоминанием вызвал тенденцию к снижению количества неадекватных повторений. При дозе 50 мг снижался индекс памяти ($p < 0,3$).

В результате проведенных наблюдений выяснилось, что из исследованных разнородных психотропных препаратов достоверные сдвиги в функциях памяти вызвал только транквилизатор длазепам: в виде ухудшения запоминания. Следует отметить, что исследованные препараты группы нейролептиков в умеренных дозах заметного воздействия на функции памяти не оказали.

ЭФФЕКТЫ ХРОНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ СЕДУКСЕНА В РАЗНЫХ ДОЗАХ У СОБАК

М.Г.Айрапетянц, С.Д.Дьякова
Институт ВНД и НФ АН СССР, г. Москва

При хроническом применении седуксена у собак (курсами по I-I,5 месяца) были выявлены определенные особенности в действии малых, средних и больших доз. Благоприятные эффекты имели место в диапазоне доз 0,3-I,0 мг/кг и выражались в положительных сдвигах эмоционального состояния животных с оптимальным сочетанием успокаивающего и активирующего влияния препарата, с выраженным антифобическим

действием. Активация пищевого поведения характеризовалась усилением его целенаправленности и повышением величин секреторных и инструментальных условных рефлексов при сравнительно умеренных вегетативных изменениях. Положительный эффект препарата на условно-рефлекторную деятельность собак проявлялся прежде всего в усилении процесса внутреннего торможения, что выражалось в углублении самой дифференцировки и увеличении рефлексов, регистрируемых в стереотипе после ее применения. В периферической крови животных отмечалось повышение и стабилизация уровня содержания ацетилхолина (АХ) и установление близкого к нему уровня катехоламинов (КА).

При применении седуксена в дозах 0,1–0,3 мг/кг у животных отмечалась тенденция к снижению величин секреторных и инструментальных пищевых условных рефлексов и в частности – рефлексов на сигналы, следующие в стереотипе после дифференцировки. Действие седуксена на поведенческие и вегетативные реакции в этом диапазоне доз носило двойственный характер, в соответствии с типом в.н.д. животных или их исходным функциональным состоянием: у возбудимых собак отмечалось преимущественно успокаивающее влияние препарата, с тенденцией к урежению сердечного ритма, а у животных тормозного типа, с чертами пассивно-оборонительного поведения, – определенная поведенческая активация (имевшая скорее общий, чем целенаправленный характер), с учащением частоты сердечных сокращений. В динамике уровня содержания КА в периферической крови у собак происходили значительные колебания с тенденцией в среднем к его снижению у крайне возбудимых животных и значительному подъему – у внешне заторможенных.

При повышении доз седуксена до 1,0 мг/кг и выше наблюдались отрицательные эффекты препарата, с дезинтеграцией целостного поведения животных. На фоне значительной активации пищевого поведения, сопровождавшейся выраженным нарастанием частоты сердечных сокращений и дыхания, имела место тенденция к снижению величин секреторных условных рефлексов и повышению инструментальных. В состоянии чрезмер-

ного двигательного возбуждения в периферической крови животных определялось значительное повышение содержания КА, при некоторой тенденции к снижению уровня АХ. По мере повышения доз можно было наблюдать развитие выраженных, противоположно направленных колебаний уровней АХ и КА в крови у собак в сочетании с волнообразными изменениями условных пищевых секреторных рефлексов и вегетативных показателей; при явлениях развивающейся у животных мышечной атонии и атаксии уменьшалось количество инструментальных условных реакций, хотя уровень мотивационного возбуждения оставался высоким. Полученный материал в целом свидетельствует о чрезвычайной важности правильного подбора доз препарата, а также учета индивидуальных особенностей животных, для достижения оптимальных эффектов.

О КОМБИНИРОВАННОМ ПРИМЕНЕНИИ ТРАНКВИЛИЗАТОРОВ И ПСИХОСТИМУЛЯТОРОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПОГРАНИЧНЫХ ФОРМ НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

Ю.А.Александровский

Институт фармакологии АМН СССР, г.Москва

В структуре невротических и невротоподобных расстройств, как правило, имеются неразрывно связанные между собой мозаичные неврастенические, фобические и другие психопатологические образования невротического "уровня", по-разному изменяющиеся в процессе терапии транквилизаторами и психостимуляторами. Исходя из этого, была поставлена задача обоснования дифференцированной системы их комплексного применения при пограничных формах нервно-психических расстройств. При этом учитывались также экспериментально-фармакологические данные, полученные в лаборатории нейрофармакологии Института фармакологии АМН СССР Т.А.Ворониной и Н.М.Тожановой, свидетельствующие о том, что психостимулятор сиднокарб обладает антагонистическим влиянием на миорелаксацию и другие побочные эффекты, вызываемые бензодиазепиновыми производными, в частности феназепамом.

При изучении сотрудниками лаборатории клинической психофармакологии Института фармакологии АМН СССР (Б.И.Бенькович, Л.Н.Валуева, И.О.Хруленко и др.) эффективности терапии феназепамом и другими транквилизаторами, назначавшимися вместе с сиднокарбом большой группе больных с пограничными состояниями в базовом отделении лаборатории в Московской городской психиатрической больнице № 12, обнаружены следующие основные закономерности: 1. Все астеноневротические, ипохондрические, сенестопатические расстройства, лишенные страха, тревоги и выраженного вегетативного сопровождения гораздо скорее и в более полном объеме редуцируются при одновременном назначении транквилизаторов с сиднокарбом. При этом, по-видимому, не существует ограничения в диапазоне обычно используемых в лечебной практике терапевтических доз. 2. При эмоционально насыщенных невротических переживаниях и тревожных состояниях назначение сиднокарба целесообразно только после редукции выраженности тревоги и страха. В противном случае наблюдается обострение симптоматики даже при применении малых доз сиднокарба, несмотря на использование в качестве "прикрытия" больших доз транквилизаторов. 3. Антимиорелаксирующее коррегирующее действие сиднокарба у больных обнаруживается при индивидуальном подборе доз препаратов. Учитывая две первые особенности комбинированного действия транквилизаторов и сиднокарба, этот подбор у больных с пограничными состояниями затруднен. В связи с этим, вероятно, показан поиск более универсальных корректоров миорелаксации, вызываемой транквилизаторами, которые были бы лишены собственного психотропного эффекта.

О ГАМК-ЕРГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМАХ СЕДАТИВНОГО И АНКСИОЛИТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТОВ ДИАЗЕПАМА

Б.В.Андреев, Ю.Н.Васильев, Г.Э. Галустьян,
Ю.Д.Игнатов, З.С.Никитина

І медицинский институт им.акад.И.П.Павлова,
Государственный университет им. А.А.Жданова,
г. Ленинград

В последние годы накоплен значительный фактический материал, свидетельствующий о синергизме в действии бензодиазепиновых транквилизаторов и гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) на различных уровнях [5,6,7], что явилось предпосылкой изучения роли ГАМК в реализации, в частности, анксиолитического эффекта этих препаратов [4] .

Целью настоящей работы явилось изучение роли ГАМК-ергических процессов в модуляции транквилизирующего влияния диазепама - эталонного препарата из группы бензодиазепиновых транквилизаторов. Исследовалось действие диазепама, каталитического ингибитора ГАМК-трансаминазы (ГАМК-Т) - гамма-ацетилен-ГАМК (ГА-ГАМК) и их комбинации на модели активного избегания центральной аверсивной стимуляции и конфликтной ситуации [I], позволяющих более детально изучить влияние препаратов на негативно-подкрепляющие механизмы, ответственные за реализацию анксиолитического эффекта. ГАМК- позитивное влияние веществ оценивалось по их способности ингибировать ГАМК-Т спектрометрическим [2] и количественным гистохимическим методами [3] .

Диазепам (2,5 мг/кг) и ГА-ГАМК (10,25 и 100 мг/кг) достоверно угнетали активность ГАМК-Т, причем в дозах 2,5 мг/кг и 10 мг/кг эффект препаратов был почти идентичен. Однако эквивалентные по степени ингибирования ГАМК-Т дозы диазепама и ГА-ГАМК оказывали различное влияние на поведение крыс. Так, диазепам в дозе 2,5 мг/кг, угнетающей активность ГАМК-Т в различных лимбических структурах в среднем на 24,0-36,3 процента, вызывал достоверную активацию поведения в кон-

фликтной ситуации ($p < 0,05$) и увеличение латенции активного избегания ($p < 0,01$). ГА-ГАМК в эквивалентной по степени ингибирования дозе (10 мг/кг) не вызвала заметного эффекта в этих условиях. Статистически значимое увеличение времени выключения центральной аверсивной стимуляции ($p < 0,05$) наблюдалось только после введения ГА-ГАМК в дозе 100 мг/кг, когда активность ГАМК-Т снижалась на 63,8%. ГА-ГАМК не оказывала растормаживающего действия, хотя, также как и диазепам, ингибитор ГАМК-Т уменьшал проявления эмоционального напряжения в конфликтной ситуации (достоверно угнеталась эмоциональная реактивность, снижался уровень дефекации). Комбинация препаратов также не приводила к потенцированию анксиолитического эффекта диазепама, однако при этом отчетливо усиливалось его седативное действие.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют, что активация ГАМК-ергических процессов не имитирует и не потенцирует активирующий, анксиолитический эффект диазепама. Однако при этом наблюдается угнетение перцепции центральной аверсивной стимуляции и усиление седативного эффекта. Это свидетельствует об участии ГАМК-ергических механизмов в реализации седативного влияния бензодиазепинов, в основе которого может лежать подавление активности систем негативного подкрепления. Отсутствие у ГА-ГАМК анксиолитических свойств может быть связано с активацией при накоплении ГАМК в мозгу большего количества ГАМК-рецепторов, чем под влиянием диазепама. Это предположение не противоречит известному из литературы [4] антагонизму между бензодиазепинами и блоками ГАМК-рецепторов.

Литература

1. Андреев Б.В., Галустьян Г.Э., Марусов И.В. - В кн.: Малые транквилизаторы в лечении и реабилитации больных психоневрологическими и психическими заболеваниями. Л., 1979, с. 20.
2. Васильев В.Ю., Еремин В.П. - Бюлл.экспер.биол.и мед., 1968, № 9, с.123.

3. Галустьян Г.Э., Прянишников В.А. - Бюлл.экспер.биол. и мед., 1978, № 5, с.623.
4. Островская Р.У., Воронина Т.А. - Бюлл.экспер.биол. и мед., 1977, № 3, с.293.
5. Costa E., Guidotti A., Mao C.C., Suria A. "Life Sci.", 1975, v.17, p.167.
6. Polc P., Mohler H., Haefely W. "Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol". 1974, v.284, p.319
7. Zakusov V.V., Ostrovskaya R.U., Markovitch V.V., Molodavkin G.M., Bulayev V.M. "Arch.int.Pharmacodyn.Ther.", 1975, v.214, p.188.

ЗРИТЕЛЬНАЯ ДИСКРИМИНАЦИЯ У ЖИВОТНЫХ В УСЛОВИЯХ ДЕЙСТВИЯ ТРАНКВИЛИЗАТОРОВ

Н.К.Барков, А.И.Мачула

ВНИИ общей и судебной психиатрии им.В.П.Сербского,
г.Москва

На кошках изучалось влияние транквилизаторов феназепама и диазепама на способность дифференцировать ими два зрительных стимула большой длительности (3 сек. и больше), когда реакция животного зависит от оценки им значимости стимула, а также малой длительности (500-200 мсек), когда реакция животного на зрительный стимул зависит от качества обработки стимула в зрительном анализаторе.

При этом оказалось, что феназепам в дозе 0,01 мг/кг - 0,02 мг/кг и диазепам в дозе 0,05-0,1 мг/кг улучшают дифференцировку зрительных стимулов, предъявленных с малой экспозицией, не изменяя при этом реакций на длительный стимул. Латентный период при действии диазепама увеличивается, а при действии феназепама остается на фоновом уровне. При дальнейшем постепенном увеличении доз обоих препаратов имеет место значительное удлинение латентного периода условного рефлекса с полным его подавлением при введении феназепама и диазепама в дозах 0,2 мг/кг и 0,6 мг/кг соответственно. При применении препаратов во всем указанном диа-

пазоне доз потери оценки значимости стимулов не обнаружено. Улучшение дифференцировок коротких стимулов под действием бензодиазепинов связывается нами с противотревожным действием препаратов. Исследовано также участие ГАМК-ергических и серотонинергических механизмов в реализации действия бензодиазепинов на зрительную дифференцировку и условные рефлексы.

ВЛИЯНИЕ ТРАНКВИЛИЗАТОРОВ НА УМСТВЕННУЮ РАБОТОСПОСОБНОСТЬ ПЕРЕРАБОТКИ ИНФОРМАЦИИ И ПЕРЕКЛЮЧЕНИЕ ВНИМАНИЯ ЧЕЛОВЕКА

В.А.Будникас

Каунасский медицинский институт, г.Каунас

Одним из важных внешних факторов, влияющих на работоспособность человека, являются лекарства, особенно психотропные средства. Они могут влиять на производительность разных видов труда, быть причинами производственного травматизма, автоаварий, несчастных случаев в быту.

Цель данной работы – изучить влияние транквилизаторов бензодиазепинового ряда: седуксена и зуноктина в дозах 0,01 г на качественные и количественные показатели умственной работоспособности, скорость переработки информации, переключение внимания, самочувствие и психическое состояние человека.

Исследования проводили на студентах обоего пола в возрасте 18–23 лет при помощи психологических тестов – метода счета по Крепелину (умственную работоспособность), теста Вестона (скорость переработки информации) и таблиц Шульте–Платонова (переключение внимания). Исследования проводили дважды – до и через 1 час после однократного приема препарата. При обработке данных подсчитывали процентное изменение количественных (количество сложенных пар чисел) и качественных (число ошибок) показателей умственной работоспособности, изменение скорости переработки информации и скорости отыскивания чисел в таблицах Шульте–Платонова. Статистическую обработку результатов проводили по методике, описанной И.А.Ойвиним (1960).

Наши исследования показали, что седуксен и эуноктин в дозах 0,01 г статистически достоверно уменьшают количественные показатели умственной работоспособности, соответственно, на 9,3% и 18,3% по сравнению с плацебо. Различие между действием седуксена и эуноктина является значимым ($P < 0,01$). Качественные показатели умственной работоспособности (число ошибок) при этом существенно не изменяются. Скорость переработки информации после приема седуксена и эуноктина также уменьшается статистически достоверно, соответственно, на 5,3% и 10,4% по сравнению с плацебо. При этом эуноктин проявляет тенденцию к более выраженному влиянию на скорость переработки информации человека по сравнению с седуксеном. Скорость отыскивания чисел в таблицах Шульте-Платонова после приема 0,01 г седуксена существенно уменьшается примерно у 2/3 испытуемых. Эуноктин в дозе 0,01 г оказывает более выраженное отрицательное воздействие и на переключение внимания.

Следует отметить, что седуксен и эуноктин в исследованных дозах, соответственно у 84,2% и 88,9% испытуемых, вызвали нежелательные явления, особенно часто — сонливость, головокружение, общую слабость, а также нарушения координации движений, усталость, вялость и другие.

Таким образом, нами установлено, что седуксен и эуноктин в дозах 0,01 г ухудшают количественные показатели умственной работоспособности, уменьшают скорость переработки информации, отрицательно влияют на переключение внимания и у большого числа испытуемых вызывают нежелательные явления. Поэтому они не должны назначаться, особенно в более высоких дозах, людям, чья работа требует большого умственного напряжения, хорошей ориентации, большой скорости переработки информации, переключения внимания (водителям транспорта, операторам пультов управления и т.д.).

ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ И НЕЙРОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ДЕЙСТВИЯ ДИАЗЕПАМА НА СИСТЕМЫ ПОДКРЕПЛЕНИЯ

А.В.Вальдман

Институт фармакологии АМН СССР, г.Москва

Специфический психотропный эффект транквилизаторов в психофизиологическом плане во многом является результирующей двух сопряженных процессов: снижения негативно- и активации позитивно-подкрепляющих систем мозга. При моделировании "конфликтного" взаимодействия систем подкрепления (электростимуляция "негативной" зоны, вызывающей реакцию избегания, на фоне стабильной реакции самостимуляции) транквилизаторы смещали баланс в сторону позитивно-подкрепляющей системы. В ситуации "наказания" они подавляют тормозящее влияние наказующей стимуляции и ее "эмоциональный" компонент. Усиление положительно-подкрепляющих свойств центральной стимуляции диазепам вызывает в дозах, проявляющих увеличение поведенческой активности в открытом поле.

Активирующий эффект транквилизаторов расценивается либо как следствие анксиолитического, либо как проявление дезингибирующего эффекта, связанного с ГАМК-ергическими процессами. Проведенный анализ показал, что активирующий эффект диазепам в отношении реакции самораздражения не связан с изменением ГАМК-ергических механизмов, т.к. он не изменяется блокатором ГАМК-рецепторов бикикуллином и не потенцируется ГАМК-миметиком мусцимолом. Необратимый ингибитор ГАМК-трансаминазы (гаммаацетилен ГАМК) не изменяет частоту самораздражения и не потенцирует эффекта пороговых доз диазепам. Сам диазепам в транквилизирующих дозах снижает уровень ГАМК-трансаминазы, более значительно в пирамидных нейронах гиппокампа, чем в коре мозжечка.

Исследования последних лет выявили, что бензодиазепиновые транквилизаторы специфически связываются с рецепторным протеином синапсомальных мембран мозга. Анксиолитический эффект может быть опосредован бензодиазепиновыми

рецепторами. Показано, что эффекты диазепама в конфликтной ситуации ослабляются при угнетении образования ГАМК (тиосемикарбазид) или при применении бикуккуллина. Однако ни бикуккуллин, ни мусцимол не замещают связывания диазепама с бензодиазепиновыми рецепторами. Повышение уровня ГАМК не сопровождается снижением страха.

На фоне снижения частоты самораздражения мозга, вызванного введением ингибитора обратного захвата серотонина (пیتالопрам), диазепам восстанавливал частоту нажатий на педаль. При снижении содержания серотонина мозга парахлорамфетамином (исходная частота самостимуляции при этом не меняется) диазепам проявлял активирующий эффект. Видимо, серотонинергические системы не имеют определяющего значения в активирующем влиянии диазепама на системы положительного подкрепления.

При исследовании негативно-подкрепляющей системы выявлено, что диазепам в определенном диапазоне доз укорачивает латентный период выключения аверсивной стимуляции мозга (активное избегание), видимо, вследствие ослабления эмоционального компонента негативно-подкрепляющей воздействия. Ингибиторы синаптосомального захвата серотонина достоверно увеличивают латентный период активного избегания. Мусцимол не проявляет достоверных сдвигов. При периферическом негативном воздействии (ноцицепция) и анализе структуры ответной эмоционально-поведенческой болевой реакции выявлено, что транквилизаторы угнетают эффективные компоненты, существенно не изменяя болевой порога. Флюоксетин также уменьшает эмоциональную реактивность без достоверного изменения порогов проявлений болевой реакции. Парахлорамфетамин резко повышает болевую реакцию.

Таким образом, ни ГАМК, ни серотониновые системы не имеют главенствующего значения в проявлении активирующего эффекта диазепама на систему положительного подкрепления, но с серотонинопозитивными эффектами, видимо, связано ослабление эмоционального реагирования на негативно-подкрепляющие воздействия.

(Экспериментальные данные по анализу механизма действия транквилизаторов получены Б.В.Андреевым, Г.Э. Галустяном, О.В.Киселевой, И.В.Марусовым, А.С.Морозовой).

ИЗМЕНЕНИЯ ПОСТОЯННОГО ПОТЕНЦИАЛА МОЗГА КРОЛИКОВ ПРИ ДЕЙСТВИИ СЕДУКСЕНА И СОМБРЕВИНА

М.А. Веселюнене

Каунасский медицинский институт, г.Каунас

Известно, что при действии ряда фармакологических веществ, например, нембутала, метразола, вератрина и др., наблюдаются определенные изменения постоянного потенциала (ПП) мозга, регистрируемого с поверхности коры [I]. Мы провели регистрацию ПП зрительной области мозга при действии сомбревина и седуксена посредством электродов, приклеенных на скальпе, а также транскортикальную регистрацию ПП при действии седуксена.

Для регистрации ПП применяли неполяризующиеся электроды специальной конструкции, усилители постоянного тока и многоканальный точечный самописец. При регистрации ПП со скальпа (5 кроликов) один электрод приклеивали на кожу, а другой, индифферентный — на носу. Животных помещали в специальную коробку. Кроме ПП регистрировали ЭЭГ и ЭКГ. Транскортикальный ПП регистрировали у 4 кроликов с хронически вживленными электродами в области зрительной коры и на носу. В этом случае еще регистрировали транскортикальную и эпикортикальную ЭКоГ. Во всех случаях следили за поведением животных.

В норме обычно наблюдали так называемую десинхронизированную ЭЭГ с примесью мышечной активности. Интравенное введение сомбревина в дозах 30–40 мг/кг (6 случаев) в течение 3–5 минут незначительно замедляло сердечный ритм, вызывало расслабление мышц и появление в ЭЭГ медленных волн. Параллельно регистрировали отклонение ПП от исходного уровня в отрицательную сторону в среднем на 0,7 мВ. Через 7–10 минут все показатели возвращались к норме, и кролики старались высвободиться, выйти из коробки.

После интравенного введения седуксена в дозах 20 + 25 мг/кг (5 случаев) все показатели менялись вначале также, как и при введении сомбревина, но более выражено: на ЭЭГ появлялись четкие медленные волны, регистрируемый со скальпа $\Pi\Pi$ становился отрицательнее исходного уровня, в среднем на 1,1 мВ. В работе сердца заметных изменений не было. Такую картину наблюдали в течение примерно 20 минут. Затем уменьшалась амплитуда медленных волн, появлялись отдельные промежутки десинхронизированной ЭЭГ. Параллельно $\Pi\Pi$ становился несколько положительнее, т.е. отклонялся в сторону исходного уровня. Но возвращению к исходному уровню и спустя 45 минут после введения седуксена не наблюдали.

При транскортикальной регистрации после введения этих же доз седуксена (7 случаев) наблюдали такие же изменения $\Pi\Pi$ и ЭКоГ, как и при регистрации со скальпа, но значительно большей амплитуды. Транскортикальный $\Pi\Pi$ в среднем становился отрицательнее исходного уровня на 1,6 мВ.

Повышение дозы седуксена до 40 мг/кг как при отведении со скальпа, так и при транскортикальном отведении увеличивало амплитуду отклонения $\Pi\Pi$ от исходного уровня.

Таким образом, при действии сомбревина и седуксена появление медленных волн в ЭЭГ сопровождается отклонением в отрицательную сторону уровня $\Pi\Pi$ зрительной области кроликов. Динамика $\Pi\Pi$ соответствует продолжительности действия примененных фармакологических веществ, изменениям ЭЭГ и поведению животных.

По-видимому, регистрация $\Pi\Pi$ мозга может найти более широкое применение при изучении действия нейротропных фармакологических веществ.

Литература

- I. O'Leary J.L., Goldring S. *Physiol. Rev.*, 1964 V.44, No 1, p.91.

ХАРАКТЕРИСТИКА И НЕЙРОМЕДИАТОРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ "СИНДРОМА ОТДАЧИ", ВОЗНИКАЮЩЕГО ПОСЛЕ ПРЕКРА- ЩЕНИЯ ДЛИТЕЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ БЕНЗДИАЗЕПИНОВ

Т.А.Воронина, Т.Д.Гарибова

Институт фармакологии АМН СССР, г.Москва

В настоящее время в литературе описаны отдельные случаи развития привыкания и абстинентных явлений, возникающих у больных при отмене транквилизаторов бенздиазепинового ряда после их длительного применения. Задачей настоящей работы явилось экспериментальное изучение "синдрома отдачи", возникающего после прекращения длительного введения бенздиазепинов, а также проведение нейрофармакологического анализа механизма его развития.

Установлено, что при длительном (30 дней) введении бенздиазепинов (феназепам или лоразепам 2 мг/кг, внутривенно) крысам к препаратам возникает привыкание, сопровождающееся снижением активности, а прекращение введения веществ приводит к развитию "синдрома отдачи" ("рикошетный синдром"), который характеризуется извращением антиагрессивного и седативного эффектов препаратов. Через 24 или 48 часов после последнего введения феназепама или лоразепама у животных наблюдается общая заторможенность, нарушается адекватность реагирования на тест-стимулы и выполнение условного рефлекса (время пробежки в Т-образном лабиринте для получения водной награды увеличивается в 20 раз). При помещении в лабиринт животное принимает напряженную позу, пищит, у него появляются тахикардия, учащенное дыхание. Наряду с этим у крыс резко (ниже величин контроля) снижаются пороги агрессивной реакции, а у 80% животных появляется спонтанная агрессивность. Введение таким животным феназепама, диазепама или лоразепама полностью устраняет двигательные и эмоциональные проявления "рикошетного синдрома", тогда как мефебратам, триоксазин и аминазин не оказывают на него влияния. Эти данные свидетельствуют об избирательной специфичности

изучаемого "синдрома отдачи", купирование которого достигается лишь веществами бенздиазепиновой структуры. Депакин - агонист ГАМК и α -метил-ДОФА, угнетающий синтез катехоламинов, обладают способностью купировать проявления "синдрома отдачи", возникающие после прекращения длительного введения транквилизаторов крысам. В противоположность этому биккуллин - блокатор ГАМК-ергических рецепторов, тиосемикарбазид - угнетающий синтез ГАМК в мозге, дисульфирам и 3,4-диоксифенилаланин - вещества, повышающие содержание дофамина и норадреналина в мозге, углубляют синдром "отдачи" при отмене бенздиазепинов. Предшественник серотонина - 5-окситриптофан существенно не изменяет картину "синдрома отдачи". Обсуждается участие ГАМК-ергических и дофаминергических механизмов в реализации "синдрома отдачи", возникающего после прекращения длительного введения бенздиазепинов.

ВЛИЯНИЕ НЕЙРОМЕДИАТОРНОЙ АКТИВНОСТИ НА ФУНКЦИЮ ПАМЯТИ И АССОЦИИИ У АЛКОГОЛИКОВ

Х.Я. Варе

Кафедра психиатрии Тартуского университета,
г.Тарту

Целью нашего исследования явилось выяснение роли нейромедиаторной активности при кортикальных расстройствах у алкоголиков. Изучалось влияние (курсовое применение) ингибитора моноаминоксидазы (МАО) - трансамина (2I больной), блокатора синтеза катехоламинов-дисульфирама (25 больных), агониста дофамина-апоморфина (2I больной) и тестостерона (15 больных) под контролем плацебо (36 больных алкоголизмом).

Факторный анализ выявил, что кортикальные расстройства у алкоголиков зависели от нестабильности возбудительного процесса в ассоциативных связях и от нарушенной функции памяти. Следовательно, эти расстройства являются основными и требуют дальнейшего изучения.

Результаты исследования показали, что курсовое применение

ние трансаминна (10 мг 3 раза в день) приводило к достоверному укорочению латентного периода (от 1,7 до 1,0 с) и его колебания (от 1,1 до 0,4 с) в ассоциативном эксперименте (АЭ). К концу курса лечения дисульфирамом (0,15-0,7 в день) наблюдалось достоверное укорочение латентного периода АЭ (от 2,7 до 2,1 с) по сравнению с исходным состоянием. Курсовое применение апоморфина вызывало также укорочение латентного периода АЭ (от 2,1 до 1,7). Под влиянием тестостерона развивалось достоверное укорочение латентного периода АЭ (от 3,1 до 2,3 с) и его колебания (от 2,2 до 1,2 с).

Из приведенных данных видно, что тестостерон, агонист дофамина, как и стимулятор синтеза катехоламинов и блокатор синтеза норадреналина вызывают усиление возбуждательных процессов в ассоциативных связях. За исключением тестостерона, все вышеназванные препараты положительно влияют на функцию внимания.

Под влиянием курса трансаминна наблюдалось повышение индекса памяти в опыте запоминания от 7,8 до 8,2. Курс лечения дисульфирамом и тестостероном приводил к достоверному снижению индекса памяти у алкоголиков (соответственно от 7,4 до 6,0 и от 7,5 до 6,7). Курс лечения апоморфином существенного влияния на функцию памяти не оказывал.

Установлено, что обусловленное амфетамином увеличение катехоламинов в мозгу влияет активирующе на запоминание и на функцию памяти. Результаты нашего исследования по влиянию ингибитора MAO, т.е. активация моноаминергических процессов, свидетельствуют также об участии этих процессов в механизме памяти.

Применение препаратов с избирательным действием полностью не объясняет механизмы активации раздражительных процессов в ассоциативных связях. Известно, что дисульфиром является не только ингибитором дофамино- β -гидроксилазы, а также альдегиддегидрогеназы. Наши предыдущие исследования [4] показали, что применение алкоголь-дисульфиромной реакции (АДР), похожей на острую интоксикацию алкоголем, вызывало развитие гипердинамического синдрома сердца и активацию

вентиляции у алкоголиков. Установлено, что активация вышеупомянутых функций происходит через β -адренергические структуры. Следовательно, дисульфирам, препятствуя расщеплению алкоголя, вызывает увеличение альдегидов. Альдегиды же обладают сильными симпатомиметическими свойствами [1]. Так как острая интоксикация алкоголем, алкоголь-дисульфирамная реакция и курс дисульфирама сопровождаются активацией возбуждательных процессов в ассоциативных связях, можно предполагать, что этот эффект зависит от увеличения количества альдегидов, т.е. от их симпатомиметического свойства. По мнению ряда авторов [4], β -адренергическая система обладает ингибирующим действием на поведение и на функцию памяти. Этим и объясняется отрицательное влияние дисульфирама на запоминание.

В литературе имеются данные, что вызываемая дисульфирамом блокада синтеза катехоламинов сопровождается повышением содержания дофамина [2,3]. Из наших результатов выявилось, что применение агониста дофамина сопровождается активацией внимания и раздражительных процессов в ассоциативных связях. Вероятно, в этих функциях может принимать участие активирующая дофаминергическая система, структура которой описана в литературе [3].

Пока трудно дать объяснение однонаправленному действию дисульфирама и тестостерона на возбуждательные процессы в ассоциативных связях и на функцию памяти. Вероятно, это действие тестостерона связано с активацией β -адренергических структур, вследствие его анаболического свойства. Косвенно в пользу такого предположения указывает проявление прямой корреляции ($r + 0,50$) между индексом памяти и содержанием гемоглобина крови в ходе курса лечения тестостероном. Повышенное содержание гемоглобина может указывать на проявление гипоксии или на дефицит гемосодержащих ферментов.

Наши результаты исследования свидетельствуют о том, что стимуляция моноаминергической активности обуславливает улучшение, а стимуляция β -адренергической активности - ухудшение результатов запоминания у алкоголиков. Стимуляция моноаминергической, в том числе дофаминергической и β -адренергической,

рениергической активности усиливает возбудительные процессы в функциях внимания и ассоциации у алкоголиков.

Литература

1. Кивченкова Р.С. - Ж.В.Х.О им.Менделеева, 1976, XXI, 2, 186-190.
2. Goldstein, M. a. Nakajima, K. - J. Pharmacol. Exp. Therap., 1967, 157-196.
3. Qorelick, D., Bozewicz, T.R., Bridger, W.H. - Catecholamine and Behavior. Neuropharmacology. Ed. by A. J. Friedhoff. Plenum Press, New-York-London 1975. 1-30.
4. Sibul, H., Väre, H. - N8ukogude Eesti Tervishoid, 1977, 4, 294-297.

ОСТРАЯ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ ИНДОМЕТАЦИНА ПРИ ИХ СОВМЕСТНОМ ПРИМЕНЕНИИ С НЕЙРОЛЕПТИКАМИ

П.Г.Гайдялис

Вильяусский государственный университет
им.В.Кадсукаса, г. Вильяус

В литературе приводятся данные [1] о способности нейролептика аминазина подавлять некоторые виды экспериментального воспаления. Существует также предположение, что между некоторыми противовоспалительными средствами и нейролептиками из числа производных фенотиазина наблюдается потенцирование, в основе которого могут быть различные механизмы.

Нам были проведены экспериментальные исследования двух новосинтезированных соединений - производных индометацина, полученных в Проблемной лаборатории синтеза и изучения лекарств ВГУ. Эталоном для сравнения их активности мы использовали одно из наиболее эффективных нестероидных противовоспалительных средств, рессинтезированный в той же лаборатории индометацин. С использованием каррагениновой модели отека задних конечностей, на 160 белых крысах обоего пола весом 160-225 г. исследовалась противоотечная активность

этих соединений, примененных отдельно и в сочетании с нейрореплетиками фенотиазинового ряда: аминазином (10 мг/кг), левопромазином (10 мг/кг) и френолоном (5 мг/кг).

В первой серии экспериментов исследовалась противовоспалительная активность новосинтезированных соединений и индометацина. В условиях нашего эксперимента, при однократном назначении подопытным животным перорально в дозе 1/10 от ДД₅₀, эти соединения подавляют каррагениновый отек. Наиболее эффективным оказался индометацин. Это средство, примененное в дозе 5 мг/кг, уменьшало каррагениновый отек на 1, 2, 3, 4 и 5 час эксперимента, соответственно на 50, 79, 82, 81 и 75 процентов. Из числа новосинтезированных в нашей лаборатории производных индометацина, наиболее активным оказалось соединение ТД-17 (1-(п-хлорбензил)-2-метил-5,6-этилендиокси-3-индолил) уксусная кислота). Под влиянием этого соединения каррагениновый отек в среднем был на 47% слабее, чем в контрольной группе мышей. Другое соединение - ТС-19 в условиях нашего эксперимента оказалось менее действенным. Каррагениновый отек в среднем подавлялся на 42%.

Во второй серии экспериментов исследовались противовоспалительные свойства нейрореплетиков-производных фенотиазина. Оказалось, что каррагениновый отек подавляет (в среднем на 28%) только аминазин. Левопромазин и френолон в нашем эксперименте такими свойствами не обладали.

При совместном применении противовоспалительных соединений с аминазином потенцированного действия не выявлено. Статистически достоверного подавления каррагенинового отека не отмечалось. Совместное применение аминазина с индометацином и соединением ТС-19 привело даже к некоторому уменьшению активности последних. Аналогичная картина наблюдалась и при сочетанном применении левопромазина и френолона с исследованными нами противовоспалительными соединениями. Левопромазин и френолон в некоторой степени также уменьшали активность соединений ТД-17 и ТС-19 при каррагениновом отеке лапок крыс.

Таким образом, при совместном применении аминазина, левопромазина и френолона с противовоспалительными

соединениями — производными индометацина — потенцированного противовоспалительного эффекта на каррагениновой модели отека нами не получено.

Литература

И. Тринус Ф.П., Мохорт Н.А., Клебанов Б.М. Нестероидные противовоспалительные средства. 1975, с.23.

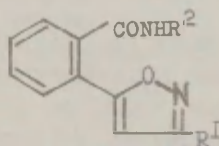
2-(ИЗОКСАЗОЛИЛ-5) БЕНЗАМИДЫ — НОВАЯ ГРУППА ТРАНКВИЛИЗАТОРОВ

С.К.Германе, Э.С.Лавринович, Я.Л. Бриде,
И.Э.Далберг

Институт органического синтеза АН ЛатССР, г.Рига

2-Гетерилбензамиды являются новым классом веществ, оказывающим влияние на центральную нервную систему [1, 2, 3]

Нами изучена фармакологическая активность ряда амидов 2-(изоксазолил-5) бензойной кислоты [1,2] общей формулы



где $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, фенил

$\text{R}^2 = \text{C}_1\text{--C}_4$ алкил

В опытах на мышах линии BALB/с при внутрибрюшинном введении соединений установлено, что все они проявляют нейротропное действие, по фармакологическому спектру характерное для транквилизаторов. Производные 2-(изоксазолил-5)бензойной кислоты вызывают успокоение животных, нарушают простые поведенческие рефлексы и координацию движений, расслабляют скелетную мускулатуру и оказывают анальгезирующую активность. Вещества этого ряда проявляют гипотермическое действие и потенцируют наркотическое действие тиопенталнатрия, гексобарбитала и барбитал-натрия.

Соединения, содержащие в качестве заместителя $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, C_6H_5 ; $\text{R}^2 = \text{CH}_3$, C_2H_5 , сами вызывают явления наркоза и пре-

дупреждают судороги максимального электрошока. Все 2-(изоксазол-5)бензамиды проявляют также более или менее выраженное антагонистическое действие к судорожному эффекту коразола.

Острая токсичность изученных соединений весьма низкая.

Литература

1. Бельгийский патент 838509. С.А., 85, I43087 (1976).
2. Патент США 3995048. С.А., 86, I06567 (1977).
3. Патент США 4112108. С.А., 90, I37798 (1979).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СТРЕСС-ПРОТЕКТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ ТРАНКВИЛИЗАТОРОВ В УСЛОВИЯХ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА БОЛЕВОГО ГЕНЕЗА

А.В.Дмитриев, А.А.Зайцев, Ю.Д.Игнатов, В.А.Цирлин

I медицинский институт им.акад.И.П.Павлова,
г. Ленинград

Транквилизаторы являются эффективными средствами снижения и предупреждения эмоционального стресса болевого генеза [3]. Однако данные по их сравнительной активности в этом плане практически отсутствуют. Исходя из этого, в нашей лаборатории разработан комплексный подход к оценке действия отдельных транквилизаторов, основанный на регистрации изменений эмоциональных, вегетативных и моторных компонентов болевой реакции животных [I], в частности, при стимуляции пульпы зуба бодрствующих кошек [4.5]. В процессе эксперимента осуществлялась непрерывная запись артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), пневмограммы и актограммы. Поведенческие реакции животных оценивались по специальной шкале [4].

Изучено действие двух основных групп транквилизаторов: производных бензодиазепина (дiazepam, оксазепам, нитразепам, лоразепам, феназепам) и производных гамма-аминомасляной кислоты [6] - фенибута и толибута. Diazepam (0,5 мг/кг) и

нитразепам (1 мг/кг) наиболее значительно уменьшали эмоциональные и моторные реакции кошек на раздражение пульпы зуба (исчезала голосовая реакция, побег, защитные движения). Одновременно резко снижались вегетативные реакции, уменьшались прессорные реакции АД и изменения ЧСС. Все это приводило к увеличению интервала переносимости боли. Лоразепам (0,1 мг/кг) и феназепам (0,1 мг/кг) обладали значительно меньшей активностью, вызывая уменьшение эмоциональных и вегетативных проявлений боли одновременно с развитием атаксии у животных. Фенибут (50 мг/кг) и толибут (25 мг/кг) практически не изменяли эмоциональных проявлений ответной реакции кошек (голосовая реакция, защитные движения), вызывали миорелаксацию и некоторое снижение моторных проявлений. Одновременно наблюдалось увеличение вегетативных реакций, особенно выраженное при действии толибута (увеличение прессорных реакций АД ЧСС). Фенибут и толибут ухудшали фоновые показатели гемодинамики, вызывая появление волн артериального давлений "третьего порядка".

Как свидетельствуют исследования последний лет, одним из механизмов анальгетического действия нейропсихотропных средств может являться активация "антиноцицептивных" систем мозга [2]. Однако прямых данных о влиянии транквилизаторов на эти системы практически нет. В связи с этим, нами проведено исследование действия транквилизаторов на эффекты активации антиноцицептивных зон мозга (центральное серое вещество). Установлено, что диазепам и нитразепам значительно усиливают тормозное действие центральной стимуляции, направленное как на подавление эмоциональных компонентов боли, так и на уменьшение вегетативных реакций. Таким образом, антистрессовый эффект этих препаратов, по крайней мере частично, обусловлен повышением активности антиноцицептивных систем головного мозга.

Литература

1. Вальдман А.В. Нейрофармакология наркотических анальгетиков. Л., "Медицина", 1972.
2. Вальдман А.В., Игнатов Ю.Д. Центральные механизмы боли. Л., "Наука", 1976.

3. Вальдман А.В., Звартау Э.Э., Козловская М.М. Психофар - макология эмоций. М., "Медицина", 1976.
4. Дмитриев А.В. Изучение модулирующего воздействия транк - вализаторов, анальгетиков и антиноцицептивных систем моз - га на поведенческие проявления острой эмоционально-стрес - совой реакции, вызванной раздражением пульпы зуба. Авто - реф.канд.дисс. Л., 1977.
5. Игнатов Ю.Д., Дмитриев А.В.-Болл.эксперим.биол. и мед. 1976, 10, 1158-1161.
6. Ковалев Г.В. (ред.) Фармакология процессов регуляции кро - вообращения (сборник работ). Волгоград, 1977.

НЕЙРОМЕДИАТОРНЫЙ КОМПОНЕНТ В МЕХАНИЗМЕ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ МОРФИНА

В.В. Закусов

Институт фармакологии АМН СССР, г.Москва

Как известно [13], морфин ингибирует холинэстеразу , однако между этим явлением и его анальгетической активно - стью корреляции не имеется. Следовательно, можно думать, что ацетилхолин в развитии анальгетического эффекта морфина не - посредственного участия не принимает.

Уже давно были получены доказательства влияния морфина на адренергическую иннервацию [1,3,8,14]. Позднее мето - дом суммации импульсов в центральной нервной системе было установлено, что адреналин и норадреналин в малых дозах сти - мулируют нервную деятельность, а в больших - угнетают ее. В то же время, они в малых дозах ослабляют, а в больших - уси - ливают анальгетическое действие морфина [2]. Далее было найдено, что анальгетический эффект морфина связан с измене - нием метаболизма катехоламинов [5].

Из других моноаминов - серотонин, как было показано мно - гими авторами [9,10], является антагонистом морфина в от - ношении серотонинергических рецепторов М-типа, которые лока - лизированы в симпатических ганглиях и кишечнике, причем этот антагонизм имеет конкурентный характер.

Вопрос о влиянии гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) на

анальгетическое действие морфина, судя по литературным данным, до последнего времени носит противоречивый характер [6, 7, II, 12]. В связи с этим в нашей лаборатории был проведен специальный фармакологический анализ (в опытах на крысах) с использованием веществ, оказывающих положительное и отрицательное влияние на разные звенья ГАМК-ергической передачи торможения. Из числа ГАМК-позитивных веществ применяли н-дипропилацетат (депакин), вызывающий накопление ГАМК за счет снижения активности α -кетоглутарат ГАМК-трансаминазы. Из числа ГАМК-негативных веществ использовали тиосемикарбазид, замедляющий образование ГАМК из глутамата путем подавления активности глутаматдекарбоксилазы, а также бикуккуллин, блокирующий ГАМК-ергические рецепторы.

Критерием морфинной анальгезии служила реакция вокализации у крыс при электрическом раздражении хвоста.

Оказалось, что ГАМК-позитивные вещества усиливают действие морфина, а ГАМК-негативные вещества ослабляют его. Аналогичные данные были получены в опытах на кроликах методом суммации импульсов в центральной нервной системе.

Полученные результаты интерпретируются в свете возможной комплементарности ГАМК-ергических и опиатных рецепторов [4].

Литература

1. Закусов В.В.-Фармакол. и Токсикол., 1946, т.9, в.1, с.8.
2. Закусов В.В.-Фармакол. и Токсикол., 1969, т.32, с.131.
3. Острейко О.П.-Фармакол. и Токсикол., 1948, т.II, в.6, с.II.
4. Островская Р.У., Булаев В.М.-Булл.экспер.биол.мед., 1979, № 7, 35.
5. Раевский К.С.,-Фармакол. и Токсикол., 1969, т.32, с.134.
6. Biggio G. et al. Neuropharmacology, 1977, v.16, p.149.
7. Christensen A. et al. Europ. J. Pharmacol., 1978, v.48, p.459.
8. Elliott T.R. J. Physiol., 1912, v.44, p.374.
9. Caddum J.H., Nameed K.A. Brit. J. Pharmacol., 1954, v.9, p.240.

10. Gaddum, J.H., Picarelli Z.P. Brit. N. Pharmacol., 1957, v.12, p.323.
11. Ho J. et al. Fed. Proc., 1973, v.32, p.758.
12. Kuriyama K., Yoneda Y. Jap. J. Pharmacol., 1976, v.26, Suppl. 18 p.
13. Leng J.P. Structure-Activity Relationships of the Reversible Anticholinesterase Agents. In: Handbuch der exp. Pharmacol., Ergw., Bd. 15, p.414. Springer, 1963.
14. Vogt M. J. Physiol., 1954, v.123, p.491.

СИСТЕМЫ ПОДКРЕПЛЕНИЯ И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ЗАВИСИМОСТЬ

Э.Э. Звартау

I медицинский институт им.акад.И.П.Павлова,
г.Ленинград

В последние годы все более углубляется контраст между растущими свидетельствами нейро-и биохимической, нейрофизиологической специфичности действия разных классов психотропных средств и общей способности многих из них вызывать состояние зависимости. Этот общий фармакологический "знаменатель" позволяет предполагать, что лекарства, вызывающие зависимость (ЛВЗ), действуют на базальные нейрофизиологические системы, которые определяют судьбу взаимодействия организма с действующим на него стимулом. Оценка стимула как эмоционально-позитивного или негативного зависит от деятельности систем подкрепления ("награды" и "наказания"). В настоящей работе проведено систематическое изучение влияния ЛВЗ на системы подкрепления на базе гипотезы о том, что это влияние может лежать в основе первично-подкрепляющего эффекта наркотиков и развития пристрастия к ним.

В опытах на кошках показаны три варианта фармакологической модуляции восприятия и эмоционально-негативной оценки электрического раздражения зон "наказания" в подбугорье.

Барбитураты, опиатные анальгетики, алкоголь подавляли как перцептивный, так и эмоциональный компонент реакции; бензодиазепиновые транквилизаторы не изменяли восприятия, но подавляли эмоционально-негативную оценку стимула, тогда как фенамин и кокаин обостряла ответные реакции в ситуации активного и пассивного избегания. Изучение защитных реакций на провоцирующие воздействия при одновременной электрической стимуляции гипоталамуса выявило, что ЛВЗ изменяют структуру ответного реагирования и, в частности, увеличивают агрессивные и активно-оборонительные тенденции при реакциях "активного" и "пассивного" страха.

ЛВЗ активируют эмоционально-позитивные реакции, причем в процессе хронической интоксикации реакция электрического самораздражения мозга (РСР) является наиболее чувствительным индикатором развивающегося состояния зависимости. При реакции внутривенного самовведения у крыс ЛВЗ вводятся животным в диапазоне доз, которые облегчают РСР. Показано, что в реализации "эйфоризирующего" эффекта ЛВЗ группы психодепрессантов участвуют пептидергические системы мозга, так как блокада опиатных рецепторов налоксоном антагонизирует их влияние на РСР. Облегчению РСР препятствовали также пирроксан, бутироксан, а для некоторых ЛВЗ также карбидин и хлорид лития.

ВЛИЯНИЕ МЕФИКАРА НА БИОЭЛЕКТРИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ СТРУКТУР МОЗГА КРОЛИКОВ

И.Е.Зимакова, И.В.Законникова, Т.Г.Медведкова,
В.С.Чудновский, А.М.Карпов

Казанский государственный ордена Трудового Красного
Знамени медицинский институт им.С.В.Курашова, г.Казань

Эксперименты проведены на кроликах породы шиншилла. Методом стереотаксиса животным вживляли электроды диаметром 0,5 мм в зрительную и сенсомоторную зоны коры, миндалевидное ядро, сеπτальную область, гиппокамп, зубчатую фасцию и супраммиллярную область. Биотоки мозга регистрировали на энцефалографе фирмы "Alvar". Впоследствии положение экс-

периментов контролировали гистологически.

В работе анализируются данные, полученные при исследовании влияния мебикара на биоэлектрическую активность вышеуказанных структур головного мозга кроликов. Установлено, что первоначальные изменения биотоков зубчатой фасции и медиальных ядер таламуса напоминают таковые при действии серотонина и серотониноподобных веществ (Р.И. Ильиченко, 1965; Г.Лабори, 1974). Однако серотониноподобное влияние мебикара на электрическую активность указанных структур мозга оказалось непостоянным и нестойким. Основное влияние мебикар, по-видимому, оказывает на новую кору и особенно на лобный ее отдел, что проявляется снижением корковой электрической активности. Первичное влияние мебикара на новую кору подтверждается также тем фактом, что появление изменений биотоков в коре сопровождается исчезновением этих изменений в подкорковых образованиях, в том числе в заднем отделе подбугровой области.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ГАМК И ГОМК С Л-КИНУРЕНИНОМ И ХИНОЛИНОВОЙ КИСЛОТОЙ

Е.А. Иванова

Ленинградский научно-исследовательский психоневрологический институт им.В.М.Бехтерева,
г. Ленинград

Задача работы состояла в том, чтобы оценить, как влияют ГАМК и ГОМК на возбуждающий эффект Л-кинуренина (К) и хинолиновой кислоты (ХК) и как К и ХК влияют на седативный эффект ГАМК и ГОМК. В качестве показателей взаимодействия препаратов использовали локомоцию и вставания у мышей. К и ХК вводили в желудочки мозга и через 1 мин в/б ГАМК и ГОМК. Двигательную активность измеряли через 30 мин.

К (10 мкг) и ХК (1 мкг) сами не влияли на частоту вставаний, но уменьшали торможение вставаний, вызванное ГОМК (100 мг/кг). Меньшие дозы К и ХК или не влияли, или усиливали эффект ГОМК. Изменений локомоции не установлено. На

седативный эффект ГАМК (2000 мг/кг) К и ХК не влияли.

Учащение вставаний под влиянием ХК уменьшала ГАМК. На возбуждающий эффект К испытанные дозы ГАМК и ГОМК не оказывали влияния. L-глицин (3000 мг/кг), взятый для сравнения, уменьшал учащение вставаний, вызванное К.

Обнаруженные взаимодействия препаратов дают основание продолжать исследования в данном направлении с применением и других процедур эксперимента.

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ТРАНКВИЛИЗИРУЮЩИМ ДЕЙСТВИЕМ ФЕНАЗЕПАМА И ЕГО ВЛИЯНИЕМ НА ПОДКРЕПЛЯЮЩИЕ СИСТЕМЫ МОЗГА

М.М.Козловская

Институт фармакологии АМН СССР, г.Москва

Поскольку в развитии действия бензодиазепинов на эмоциональное поведение важную роль играет их способность влиять на мозговые системы подкрепления, а активация системы "награды" имеет значение для развития зависимости, представлялся важным экспериментальный анализ взаимосвязи между транквилизирующим действием нового отечественного препарата феназепама и его способностью изменять активность систем подкрепления.

Динамика и особенности развития транквилизирующего действия феназепама изучались на кошках, предварительно тестируемых по исходной эмоционально-поведенческой реактивности. Феназепам устранял тревогу, доминирующую в поведении животных с высоким уровнем эмоционально-негативного реагирования и дефицитом проявлений положительных эмоций. Реакция в ответ на угрозу трансформировалась из пассивно- оборонительную. Появлялись эмоционально-положительные реакции. У животных с исходно нормальной реактивностью феназепам в тех же дозах не изменял характера поведения.

На модели эмоционально-негативного состояния (страх-тревога), наведенного стимуляцией гипоталамуса, феназепам ослаблял эмоционально-негативные реакции, однако восстанов-

ления проявлений положительных эмоций не происходило. Феназепам ослаблял также проявления "негативности", что определялось по отказу голодного животного принимать пищу после стимуляции негативно-подкрепляющих "точек". Сходным действием феназепама обладал при воспроизведении эмоционально-негативного состояния, обусловленного периферическим аверсивным (ноцицептивным) воздействием (Н.В.Дмитриев).

В экспериментах по изучению действия феназепама на баланс активности подкрепляющих систем мозга в опытах на крысах (О.В.Киселева) было показано, что препарат значительно снижал активность системы "наказания" без реципрокного повышения активности системы "награды".

Таким образом, ведущим в развитии транквилизирующего действия феназепама можно считать устранение эмоционально-негативного реагирования на аверсивные воздействия, в основе которого лежит, по-видимому, снижение активности негативно-подкрепляющей системы, тогда как активность позитивно-подкрепляющей системы изменялась в меньшей степени и в ином диапазоне доз, что существенно отличало действие феназепама от диазепама, повышающего активность системы "награды" в транквилизирующих дозах.

ОСЛАБЛЕНИЕ Л-ГЛИЦИНОМ ВОЗБУЖДАЮЩЕГО И СУДОРОЖНОГО ЭФФЕКТОВ Л-КИНУРЕНИНА

И.П. Лапин

Ленинградский научно-исследовательский психоневрологический институт им.В.М.Бехтерева, г.Ленинград

Идея работы возникла из обнаруженного в последнее время сходства между фармакологическими и биохимическими эффектами Л-кинурина (К), его метаболита хинолиновой кислоты (ХК) и стрихнина (С). Действие С, по современным представлениям, связано с блокадой рецепторов Л-глицина (Г) в ЦНС.

На мышцах Г (1000-4000 мг/кг, в/б) удлинял латентный период судорог (ЛП), вызванных С (I и I,5 мг/кг п/к), и не

влиял на другие регистрировавшиеся показатели: частоту клонических и тонических судорог, летальность, время смерти. Введение Г в мозговые желудочки (5-25 мкг) не влияло на действие С, вводимого п/к, но удлиняло ЛШ после введения С внутривенно (10 мкг). Более высокие дозы Г (50-100 мкг) укорачивали ЛШ стрихнинных судорог и сами вызывали (150-200 мкг) возбуждение и судороги.

Внутрибрюшинное введение Г (1000-4000 мг/кг) за 30 мин до К (50 и 100 мкг) или ХК (10 мкг) снижало количество животных с тоническими судорогами и летальность, но не влияло на ЛШ и клонические судороги.

Внутрижелудочковое введение Г (1-12,5 мкг) полностью предупреждало судороги, вызываемые К (50 мкг), и не влияло на судороги после ХК (5 мкг). Этим наблюдением обнаружено качественное различие между судорогами, вызываемыми К и ХК.

Стимуляция локомоции и вставаний под влиянием К (10 мкг) уменьшалась последующим введением через 1 мин Г (5 и 10 мкг).

Полученные факты предполагают, что возбуждение и судороги, возникающие вследствие повышения концентрации К в ЦНС, зависят от Г-еригических процессов, и что активация системы Г может приводить к ослаблению эффектов К, а торможение ее - к противоположному последствию. Сходство между К и С допускает, что в генезе судорог, вызываемых К, как и в случае С, может участвовать блокада Г-рецепторов К-ом.

Антагонизм между К и Г, как и между К и ГАМК, поддерживает отнесение К и, вероятно, его метаболитов, в группу судорожных агентов (стрихнин, пикротоксин, бикикуллин, пенициллин и др.), механизм действия которых определяется торможением тормозных систем ЦНС.

ОПЫТ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ АНКСИОЛИТИЧЕСКОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ НЕВРОЗАМИ

Л.С. Мехилане

Кафедра психиатрии Тартуского университета,
г. Тарту

Симптомы тревоги и страха составляют определяющую основу клинической картины больных неврозами. Эти состояния охватывают разнообразные психопатологические, психомоторные и вегетативные признаки. В клинической практике их подробная систематика проводится недостаточно и они подлежат фармакологическому воздействию как единая, сборная группа симптомов. Вопреки тому, что состояния тревоги и страха являются прямым и самым основным показанием к применению транквилизаторов, эффективность последних не всегда достаточная.

Настоящим исследованием проанализирована сравнительная эффективность диазепама (7,5 мг в сутки), тиоридазина (20-75 мг) и хлорпротиксена (15-50 мг) при их 3-5-недельном монокурсовом применении, в частности, их действие на симптомы тревоги и страха у больных неврозами. Среди 108 обследованных (68 женщин, 40 мужчин в возрасте 24-43 лет) были больные неврастенией (300.5), ипохондрическим (300.7) и депрессивным (300.4) неврозами, по 36 больных в каждой группе, динамика клинической симптоматики больных регистрировалась при помощи Тартуской общей шкалы, Тартуской шкалы неврозов, шкалы Гамильтона, АМП, БПРС и самооценочной шкалы Цунга.

Выяснилось, что психическая тревога и соматические симптомы тревоги наблюдались практически у всех исследованных больных. Наиболее интенсивно выраженными были эти симптомы у больных ипохондрическим неврозом (в среднем 2,2 балла из трех возможных). Явления страха наблюдались также чаще у больных ипохондрическими неврозами по сравнению с другими формами неврозов. Однако характерно, что навязчивые страхи наблюдались чаще у больных неврастенией и депрессивным неврозом. У больных неврастенией преобладал диффузный приступообразный страх и сверхценный страх. Навязчивый страх был за-

регистрирован только у 50% больных ипохондрическим неврозом, при этом и их актуальность была наименьшая по сравнению с больными других двух форм неврозов.

Таблица

Анксиолитическая эффективность тиоридазина, хлорпротиксена и диазепама при лечении больных неврозами

Симптомы	Число случаев	Курс лечения		
		тиоридази- ном п = 36	хлорпротик- сеном п = 36	диазепа - мом п = 36
Психическая тревога	108	1,4 0,2 ⁺⁺ +1,2	1,6 0,7 +0,9	1,5-0,3 ⁺⁺ +1,2
Соматические симп- томы тревоги	108	1,9 0,6 ⁺ +1,3	2,2-1,2 +1,0	1,8-0,5 ⁺ +1,3
Диффузный страх	74	1,9 0,6 ⁺ +1,3	2,0-0,8 ⁺ +1,2	1,9-0,4 ⁺ +1,5
Навязчивый страх	62	1,6- 0,3 ⁺⁺ +1,8	1,5-0,3 ⁺⁺ +1,2	1,5-1,0 +0,5
Сверхценный страх	72	1,8- 0,2 ⁺⁺ +1,6	1,7-0,6 ⁺ +1,1	1,9-1,2 +0,7

Примечание: Цифры обозначают интенсивность симптома до и в конце лечебного курса и терапевтический сдвиг. разница интенсивности симптома до и после курса лечения достоверна: ++ = $p < 0,01$ и + = $p < 0,05$.

Анализом данных выраженности различных видов тревоги и страха до и после лечебного курса у больных неврозами по оценкам соответствующих параметров шкалы Гамильтона и Тартуской шкалы неврозов (табл.) выявляются следующие общие закономерности.

Суммарная оценка эффективности тиоридазина, хлорпротиксена и диазепама не позволяет выявить дифференцированных пока-

заний к их применению. Анализ эффективности по отдельным компонентам тревоги и страха позволяет заключить, что тиоридазин обладает наибольшей эффективностью при тревожных опасениях и при состояниях, когда страх имеет определенную фазу, определившуюся в форме навязчивого или сверхценного страха. В случаях, где страх не связан с какими-либо определенными представлениями или ситуациями, т.е. когда страх имеет неопределенный диффузный характер и насыщен соматическими симптомами, эффективность тиоридазина меньше диазепама (табл.). Хлорпротиксен в лечении симптомов страха у больных неврозами хотя и несколько уступает по эффективности тиоридазину, по общему направлению действия сходен с ним. Отличие действия тиоридазина от хлорпротиксена состоит в том, что он малоэффективен при тревожных опасениях, а соматические симптомы тревоги в некоторых случаях даже усиливаются. Диазепам малоэффективен при сверхценном и навязчивом страхе. Однако он обладает высокой эффективностью в устранении остро возникшего невроза диффузного характера, с обильными соматовегетативными симптомами тревоги и страха. Поэтому диазепам можно считать средством выбора при лечении этих больных.

НЕКОТОРЫЕ МЕХАНИЗМЫ АНКСИОЛИТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ТРАНКВИЛИЗАТОРОВ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПСИХОЗОВ

Ю.Л.Нуллер

Ленинградский научно-исследовательский психоневрологический институт им.В.М.Бехтерева, г.Ленинград

Тревога является психическим проявлением реакции стресса. При стрессе резко увеличивается оборот норадреналина (НА) и серотонина (С) в мозге. Возникающее за счет этого уменьшение содержания НА в гипоталамусе приводит к повышению секреции КРФ и, следовательно, глюкокортикоидов (ГК). Совместно с М.Н. Остроумовой [I] было проведено исследование влияния транквилизаторов — производных бензодиазепина — на секрецию ГК, ГК регулируется по принципу отрицательной обратной связи: их недостаток в крови приводит к усилению секреции КРФ, избыток —

к ее торможению. Эффективность регуляции оценивается с помощью дексаметазонового теста (ДТ): нагрузка в 0,5 мг дексаметазона, которая в норме снижает содержание II-ОКС на 60 процентов, у больных эндогенной депрессией подавление секреции II-ОКС отсутствует, или резко уменьшено. ДТ исследовали у 27 больных аффективными психозами с преобладанием тревоги в клинической картине и с преобладанием депрессии. Исходный уровень II-ОКС в крови у них, соответственно, составлял 24,4 и 18,1 мкг%, а после нагрузки дексаметазоном уменьшился на 47% и 8%. На фоне терапии феназепамом (1,5 - 4 мг) уменьшился исходный уровень II-ОКС (до 14,1 и 13,4 мкг%) и увеличился уровень подавления (до 55% и 50%). Таким образом феназепам снизил секрецию ГК и повысил чувствительность к тормозящему действию дексаметазона. Сопоставляя эти данные с литературными, можно думать, что феназепам, активируя ГАМК-ергические структуры, замедляет оборот НА и С, за счет чего увеличивается их количество в мозгу, причем увеличение НА снижает секрецию ГК, а увеличение С - усиливает чувствительность регулирующих систем к избытку ГК. Сходные результаты были получены при исследовании диазепама. Полученные данные позволяют предположить, что феназепам не только проявит сильный анксиолитический эффект, но и сможет оказать влияние на депрессивную симптоматику, особенно в начальном периоде психотического приступа, так как характерной чертой депрессии является снижение чувствительности механизмов обратной связи к избытку ГК. Действительно, применение феназепама у 200 больных аффективными психозами в 2/3 случаях привело к полному исчезновению симптоматики при тревожно-депрессивных и тревожно-бредовых состояниях в рамках различных психозов (кроме МДП), а в ряде случаев на ранних этапах фазы предотвращало ее развитие у больных эндогенной депрессией.

Литература

1. Ю.Л.Нуллер, М.Н.Остроумова.-В кн.: Малые транквилизаторы в лечении и реабилитации психоневрологических и психосоматических заболеваний, Л. 1979, с.13-20.

СИНДРОМ ОТМЕНЫ МОРФИНА У КРЫС И ДЕЙСТВИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ВВЕДЕНИЯ ЛИТИЯ

А.М.Нурк, Л.Х.Алликметс, м.Стэнли

Кафедра фармакологии Тартуского университета
и кафедра психиатрии Нью-Йоркского университета

Установлено, что хроническое введение наркотических анальгетиков приводит к толерантности и физической зависимости от препарата. Также известно, что при прекращении введения, например морфина, появляется синдром отмены, при котором поведенческие и другие физиологические реакции резко отличаются от эффектов морфина при однократном или хроническом введении. Vozhka и соавт. (1966) показали, что при отмене морфина у крыс появляется спонтанная агрессивность; Gianutsos, Lal (1971) выяснили, что агрессивность достигает максимального уровня в 72 часа после прекращения введения морфина. Многими авторами показано, что морфин влияет почти на все нейромедиаторные системы, в том числе выражено и на дофаминергическую систему. Связь между агрессивным поведением и дофаминергической системой четко установлена.

С другой стороны, известно, что хроническое введение дофаминоблокаторов (галоперидол, хлорпромазин и др.) приводит к гиперчувствительности постсинаптических дофаминовых рецепторов, которая выражается в повышенном ответе на эффект дофаминомиметиков (апоморфин) и в гиперагрессивности. Параллельное с нейролептиками введение солей лития предупреждает развитие гиперчувствительности дофаминовых рецепторов (Allikmets и соавт., 1979; Pert и соавт., 1978). Антиагрессивное действие солей лития установлено как в эксперименте, так и в клинике.

Целью нашего исследования явилось выяснение действия хронического введения хлорида лития на агрессивное поведение крыс самцов во время синдрома отмены морфина. Параллельно проводились исследования катехоламинов и их метаболитов в головном мозге. Морфин гидрохлорид был введен в те-

чение 10 дней в возрастающих дозах (30-300 мг/кг в сутки внутривенно, разделенные в две инъекции). Другой группе крыс 3-7 дней до начала инъекций морфина ввели хлорид лития и затем продолжали параллельное введение двух препаратов. Контрольными служили две группы крыс, получавшие или хлорид лития, или физиологический раствор внутривенно. Поведенческие и биохимические опыты проводились в 60 часов после прекращения введения морфина гидрохлорида и хлорида лития. Определялись порог болевой чувствительности, двигательная активность, спонтанная и апоморфиновая (10 мг/кг) агрессивность. Содержание ГАМК, норадреналина, дофамина и их метаболитов определялось в полосатом теле.

В группе морфина наблюдалась повышенная спонтанная и апоморфиновая агрессивность и усиление двигательной активности, в то же время группа, получавшая параллельно с морфином и хлорид лития, не отличалась от двух контрольных групп. Хроническое введение лития не изменяло повышенную болевую чувствительность, характерную для морфиновой абстиненции.

Следует отметить, что в отдельной серии опытов, где морфин вводился в течение 15 дней в дозе 10 мг/кг, литий также не предупреждал снижения порога болевой реакции после отмены морфина. При отмене этой невысокой дозы морфина существенных изменений в агрессивном поведении крыс не наблюдалось.

Результаты определения содержания ГАМК, катехоламинов и их метаболитов в полосатом теле после отмены высокой дозы морфина представлены в таблице.

В группе морфина наблюдалось понижение содержания дофамина и его метаболитов ГВК и ДОФУК. В группах, получавших параллельно и хлорид лития, такого изменения не установлено. Содержание ГАМК было несколько сниженным как в группе морфина, так и в группе морфин + литий.

Следовательно, гиперагрессивность во время отмены морфина связана со степенью чувствительности дофаминергической системы. Можно предполагать, что причиной гиперагрессивности при морфиновой абстиненции является развитие гиперчувст-

Таблица

Содержание ГАМК, дофамина и его метаболитов (мкг/г) в мозге крыс в течение 60 часов после отмены морфина и лития

Содержание катехоламинов, группы	ГАМК	ДА	ГБК	ДОФУК
Контроль	7,71 \pm 0,24	8,27 \pm 0,23	0,43 \pm 0,06	1,16 \pm 0,04
Морфин + литий	6,71 \pm 0,38	8,50 \pm 0,52	0,45 \pm 0,07	0,83 \pm 0,05
Морфин	6,65 \pm 0,29 ⁺	6,33 \pm 0,18 ⁺	0,29 \pm 0,07 ⁺	0,69 \pm 0,05 ⁺
Литий	6,59 \pm 0,42	7,89 \pm 0,36	0,37 \pm 0,05	1,02 \pm 0,07

вительности дофаминовых рецепторов, которую хроническое введение хлорида лития предупреждает, как это ранее было установлено, и после отмены хронического введения нейролептиков.

Литература

1. Boshka, S.C., Weisman, M.G. and Thor, D.H. Psychol. Res, 1966, 16, 541-543.
2. Gianutsos, G., Lal, H. Mod. Probl. Pharmacopsych., 1971, 13, 114-138.
3. Allikmets, L.H., Stanley, M. and S.Gershon. Life Sciences, 1979, 25, 165-170.
4. Pert, A., Rosenblatt, J.E., Sivit C., Pert C.B., Bunney, W.E. Reprint Series, 1978, 201, 171-173.

ДЕЙСТВИЕ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗОДИАЗЕПИНА НА ПОВЕДЕНИЕ ЖИВОТНЫХ И АКТИВНОСТЬ НЕЙРОМЕДИАТОРНЫХ СИСТЕМ МОЗГА

Л.Б.Нурманд, М.А.Оттер, Э.Э.Васар

Кафедра фармакологии и НИИ ОМП
Тартуского университета, г. Тарту

Производные бензодиаземина широко применяются в медицинской практике с целью лечения неврозов и неврозоподобных состояний и с многими другими показаниями. Эти вещества обладают, наряду с выраженным анксиолитическим действием, также и седативным, противосудорожным, миорелаксирующим, гипнотическим и др. действиями, причем эти эффекты выражены у отдельных препаратов в разной мере.

Механизм действия бензодиазепинов, по современным представлениям, связан с их влиянием на чувствительность ГАМК-рецепторов. Помимо этого у бензодиазепинов описано действие и на другие нейромедиаторные системы мозга.

Представляло интерес сравнить спектр действия некоторых производных бензодиаземина на поведение и на содержание и обмен моноаминов в мозге животных.

Для анализа были избраны 3 производных 1,4- бензодиаземина (дiazepam, medazepam, fenazepam) и производное 2,5-бензодиаземина (tofizepam). Исследуемые препараты вводились животным (белые крысы обоего пола массой тела 150 - 250 г.) внутрибрюшинно за час до опыта или умерщвления. Были использованы следующие дозы препаратов: diazepam 0,5-2,5, medazepam 0,5-2,5, fenazepam 2,5-10 и tofizepam 2,5 - 10 мг/кг. Контрольные животные получали физиологический раствор в равном объеме.

Изучалось действие веществ на ориентировочно-двигательную активность, агрессивность, поведение в условиях конфликтной ситуации, потенцирование гексеналового наркоза, миорелаксирующее действие и действие на содержание дофами-

на (ДА), гомованилиновой кислоты (ГВК), норадреналина (НА), серотонина (5-ОТ) и 5-оксииндолуксусной кислоты (ОИУК) в переднем и межуточном мозге.

Полученные результаты показывают, что поведенческие эффекты изучаемых атарактиков неодинаковы. Транквилизирующее действие (на основании повышения порога агрессивности и поведения в конфликтной ситуации) проявлялось у всех препаратов, хотя медазепам не повышал порога агрессивности, а тофизопам не влиял на поведение в конфликтной ситуации. Седативное-гипнотическое действие (подавление ориентировочно-двигательной активности и потенцирование гексеналового наркоза) было самым выраженным у феназепама и отсутствовало полностью у тофизопама. Миорелаксирующее действие проявлялось у феназепама и диазепама, но отсутствовало у медазепама и тофизопама.

На содержание и обмен моноаминов в переднем и межуточном мозге исследованные препараты действуют также неодинаково, причем более выраженные изменения наблюдаются в межуточном мозге. На обмен НА и ДА действуют эти препараты односторонне. Содержание НА несколько увеличивается под влиянием медазепама и тофизопама. Обмен ДА под влиянием всех исследуемых веществ в межуточном мозге ускоряется, о чем свидетельствует увеличение содержания ГВК, а также и самого ДА (под влиянием медазепама и тофизопама).

Обмен серотонина изменяется по-разному: диазепам, феназепам и медазепам увеличивают содержание 5-ОТ, диазепам и феназепам увеличивают также содержание 5-ОИУК, а тофизопам достоверно уменьшает содержание как 5-ОТ, так и 5-ОИУК в межуточном мозге.

Из полученных данных следует, что действие исследованных производных бензодиазепаина на нейромедиаторные системы мозга, а также и на поведенческие эффекты неодинаково. Влияется ли действие этих веществ на обмен катехол- и индоламинов первичным или же опосредованным пока неясно. По современным данным, основным звеном в механизме действия бензодиазепинов считается их угнетающее влияние на так называемые

мый ГАМК-модулин. В результате этого увеличивается чувствительность рецепторов и ГАМК и усиливаются тормозные эффекты последней. Поскольку ГАМК-ергические системы, в свою очередь, участвуют в модуляции активности других медиаторных систем мозга, в том числе и дофамин- и серотонин-ергических, то не исключена возможность, что отмеченное в настоящей работе влияние бензодиазепинов на обмен катехол- и индоламинов в мозге может быть опосредованным. Различие в действиях отдельных соединений в этом случае, возможно, связано с избирательностью их действия на те или иные ГАМК-ергические системы, в связи с различием химической структуры соединений. Особенно это выражено у производных 1,4- и 2,5-бензодиазепина.

Различие в интимном механизме действия отдельных производных бензодиазепина, несомненно, проявляется в особенностях их поведенческих эффектов, что и отмечалось в настоящей работе.

РОЛЬ ПОСТСИНАПТИЧЕСКОГО ГАМК-ЕРГИЧЕСКОГО КОМПОНЕНТА В РЕАЛИЗАЦИИ ТРАНКВИЛИЗИРУЮЩЕГО ЭФФЕКТА НЕЙРОТРОПНЫХ ВЕЩЕСТВ

Р.У.Островская

Институт фармакологии АМН СССР, г.Москва

Эффективность действия медиатора, выделившегося в синаптическую щель, определяется чувствительностью постсинаптического рецептора и длительностью его контакта с медиатором, которая, в свою очередь, зависит от скорости ферментной деактивации и активного пресинаптического захвата. Вопрос о том, каким образом влияют на эти три компонента ГАМК-ергической передачи некоторые из основных групп нейротропных веществ, представляется принципиально важным. Для транквилизаторов бензодиазепинового ряда (БДЗ) убедительно показана способность усиливать выраженность ГАМК-ергического торможения; этот эффект продемонстрирован для новой коры [2], нигростриатной системы [9], мозжечка [8]. Относитель-

ный вклад перечисленных факторов в реализацию этого, названного нами "ГАМК-позитивным" [3], действия БДЗ остается невыясненным. Доза, в которой диазепам (Д) проявляет транквилизирующие свойства, составляет 1 мг/кг. Усиление ГАМК-ергического торможения, судя по данным регистрации вызванных потенциалов и нейрональной активности, он вызывает в дозе 0,5-1,0 мг/кг. В этих же дозах Д резко усиливает тормозную реакцию на подводимую микроионофоретически к нейрону ГАМК. Это свидетельствует о повышении чувствительности постсинаптических структур к медиатору [14]. Подавление ферментной деактивации ГАМК наступает лишь при увеличении дозы Д до 5 мг/кг [2]. Имеются, правда, данные о некотором снижении активности ГАМК-Т уже при применении 1 мг/кг Д (1). Речь идет, однако, об угнетении, не превышающем 10-15%. Между тем, показано [13], что угнетение ГАМК-Т менее, чем на 40-50%, не оказывает влияния на функцию ГАМК. О том, что увеличение чувствительности постсинаптических ГАМК-ергических структур является более важным фактором в формировании анксиолитического действия БДЗ, чем замедление деактивации ГАМК, свидетельствует большая эффективность бикукулина по сравнению с тиосемикарбазидом в устранении действия Д по тесту конфликтного поведения и при изоляции [4, 11], фенотиазиновые нейролептики не изменяют реакции на ГАМК [12]. Хотя известно, что аминазин является мощным ингибитором пресинаптического захвата ГАМК [10], тем не менее он не усиливает выраженности ГАМК-ергического торможения [5]. Галоперидол - вещество обладающее в определенном диапазоне доз ГАМК-миметическим эффектом, проявляет антагонизм с бикукулином, но не с тиосемикарбазидом [5]. Аминооксиуксусная кислота, ингибитор ГАМК-Т и обратного захвата ГАМК, обнаруживает значительно большую активность при тиосемикарбазидовых судорогах. Поскольку галоперидол в этих дозах обладает транквилизирующими свойствами [6], а у аминоксиуксусной кислоты они отсутствуют [7], указанные данные можно также трактовать как свидетельствующие о более важной роли постсинаптического компонента по сравнению с механизмами деактивации в реализации транквилизирующего эффекта нейротропных веществ.

Литература

1. Галустьян Г.Э. Бюл.Э.Б.иМ.1979, т.88,с.164.
2. Островская Р.У., Молодавкин Г.М., Порфирьева Р.П.,Зубовская А.М.- Бюл.Э.Б.иМ.1975, т.59, с.50.
3. Островская Р.У. Нейрофармакология шунта ГАМК. Дисс.докт. М.1977.
4. Островская Р.У., Воронина Т.-Бюл.Э.Б.иМ.1977, т.83, с. 293.
5. Островская Р.У., Молодавкин Г.М. Бюл.Э.Б.иМ.1980 в печати.
6. Салимов Р.М. Влияние психотропных веществ на некоторые последствия эмоциональных реакций у животных. Дисс.канд. М.1977.
7. Cook L.,Sapinwall J. Vith Int.Congr.Pharmacol.Helsinki (1975) Abst.963.
8. Costa et al. Life Sci.1975,v.17,p.167.
- 9.Haefely W. et al.In: Mechanism of Action of Benzodiazepines ed.by Costa E. et al. N.Y. Raven Press,1975,p.131.
10. Iversen L.,Johnston G.A.R. Neurochem.1971,v.18,p.1939.
11. Králik M. et al. 20 Jahrestag. Gesellsch. exp.med.DDR Leipzig, 1979,p.80.
12. Maruyama S., Kawasaki T. 6th Internat. Congr.Pharmacol.Helsinki, 1975,abst 395.
- 13.Starr,Tannier T. J.Neurochem.1975,v.25,p.573.
- 14.Zakusov V.V. et al. Arch. int.Pharmacodyn. 1977, v.229, p.313.

ЭТОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ДЕЙСТВИЯ НЕЙРОЛЕПТИКОВ И ТРАНКВИЛИЗАТОРОВ НА ВНУТРИВИДОВОЕ ПОВЕДЕНИЕ ИЗОЛИРОВАННЫХ МЫШЕЙ

В.П. Пошивалов

I медицинский институт им.акад.И.П.Павлова,г.Ленинград

Этологический подход к анализу действия психотропных средств, в частности нейролептиков и транквилизаторов, в последние годы начинает приобретать все большую актуальность и признание, так как на основе этологического подхода появляется возможность в одном тесте получить полный фармакоэтологический спектр действия препаратов, оценить их способность нормализовать внутривидовое поведение,нарушенное в результате внешних вредных воздействий (например, длительного эмоционального стресса).

В опытах на мышах, содержащихся в длительной изоляции от сородичей, проводилось сравнительное изучение способности нейролептиков и транквилизаторов восстанавливать внутривидовое (социальное поведение), поврежденное фактором длительной внутривидовой изоляции. Анализ поведения животных проводился с помощью специально разработанного комплекса "Этограф-ЭВМ ЕС1022". Использовались нейролептики: модитен-депо, пальмитат-пипотиазина (вводились хронически 30 - 60 дней) и транквилизаторы (феназепам, медазепам, диазепам, гравдаксин, фенибут, фенилпирролидон, мебикар).

С целью нейрофармакологического анализа эффектов препаратов использовались мусцимол, пикротоксин, гамма-ацетилен-ГАМК.

Показан пролонгированный ресоциализирующий эффект у препаратов - модитен-депо и пальмитат-пипотиазина и временный нормализующий внутривидовое поведение эффект у транквилизаторов бензодиазепинового ряда. Обсуждаются возможные механизмы действия нейролептиков и транквилизаторов.

НЕЙРОХИМИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ИЗУЧЕНИЮ ГАМК-ЕРГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

К.С.Раевский

Институт фармакологии АМН СССР, г. Москва

Нейрохимические методы исследования позволяют анализировать механизмы взаимодействия ГАМК-ергических веществ с ферментами метаболизма ГАМК, изучать пресинаптические явления высвобождения и обратного захвата аминокислоты, исследовать такие процессы, как постсинаптическое рецепторное связывание, аффинитет к рецепторам ГАМК, транспорт ГАМК глияльными клетками. Наибольший интерес в плане анализа возможного механизма действия ГАМК-ергических веществ представляет изучение корреляции между поведенческими эффектами ГАМК, ее производных и структурных аналогов, обладающих ГАМК-подобным эффектом, с одной стороны, и тонкими нейрохимическими

изменениями, возникающими при действии этих соединений в тех или иных звеньях ГАМК-ергической системы, с другой. При изучении процессов активного транспорта ГАМК через пресинаптическую мембрану удалось показать (Г.И.Ковалев и соавторы, 1979), что фенильные производные ГАМК (фенибут и его аналоги) не оказывают на эти процессы заметного влияния, вместе с тем ингибирующим действием обладают вещества типа никотиновой кислоты. В суммарном захвате ГАМК синапсами удается различить два самостоятельных процесса: нетто-захват и гомологический обмен. Оказалось, что механизм ингибирующего действия никотиновой кислоты и ее аминокислотного аналога на эти процессы принципиально различен — конкурентный в первом случае, неконкурентный — во втором.

В отличие от фенильных производных отчетливое ингибирование захвата ГАМК по конкурентному типу проявляют метильные производные ГАМК, почти независимо от положения метильной группы в молекуле аминокислоты. Проведенные исследования показывают, что не существует прямой связи между поведенческими эффектами ГАМК-ергических веществ и их влиянием на процессы пресинаптического транспорта ГАМК.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ БОЛЬШИХ ДОЗ СЕДУКСЕНА С ФИЗОСТИГМИНОМ. ДАННЫЕ СРЕДНЕЙ ЧАСТОТЫ ЭКСТРЕМУМОВ ЭЛЕКТРОКОРТИКОГРАММЫ КРОЛИКА

Г.М.Римшене, А. Мицкис

Каунасский медицинский институт, г. Каунас

Известно, что физостигмин действует антагонистически при отравлениях холинэргическими веществами, фенотиазинами, а также трициклическими антидепрессантами. Также есть указания о применении физостигмина и при отравлениях седуксеном. Мы оценивали количественно изменения ЭКОГ, вызванные взаимодействием седуксена с физостигмином.

Опыты провели на 27 кураризированных кроликах. ЭКОГ регистрировали монополярно от затылочной области коры и анализировали путем определения средней частоты экстремумов

(СЧЭ) и средней амплитуды (СА) ЭКоГ. Седуксен и физостигмин вводили внутривенно. Провели следующие серии опытов:

1. Седуксен 10 мг/кг + физостигмин 0,3 мг/кг (7 кроликов)
2. " 15 мг/кг + " 0,3 мг/кг (7 ")
3. " 25 мг/кг + " 0,3 мг/кг (7 ")
4. Физостигмин 0,3 мг/кг + Седуксен 10 мг/кг (6 ")

Физостигмин, введенный на фоне седуксеновой дельта активности, в большинстве случаев вызвал десинхронизацию ЭКоГ, во время которой СА понижалась, а СЧЭ увеличивалась. Несмотря на десинхронизацию, СЧЭ ЭКоГ никогда не достигала уровня повышения, наблюдаемого во время действия одного физостигмина. Более того, повышение СЧЭ во время действия физостигмина на фоне 15 и 25 мг/кг седуксена не достигало даже уровня СЧЭ исходной ЭКоГ. Максимальное понижение СЧЭ ЭКоГ, вызванное седуксеном, после предварительного введения физостигмина, появлялось с опозданием.

Мы не нашли данных, подтверждающих, что холинергическая система мозга играла бы большую роль в фармакологических эффектах седуксена. По-видимому, наблюдаемый антагонизм между седуксеном и физостигмином можно объяснить повышением активности холинергической системы мозга, которая через активирующую ретикулярную формацию способна уменьшить депрессию, вызванную большими дозами седуксена.

О ПРОТИВОСУДОРОЖНОМ ДЕЙСТВИИ ПРОИЗВОДНЫХ ГАММА-АМИНОМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ

И.В.Рыжов

Ленинградский научно-исследовательский психоневрологический институт им.В.М.Бехтерева, г.Ленинград

По данным большинства авторов, на моделях генерализованных судорог, вызываемых типичными судорожными агентами (коразолом, стрихнином, тиосемикарбазидом, электрошоком), ГАМК и ее производные: ГОМК, фенибут, пирацетам неактивны. Однако фепирон, циклическое производное фенибута, обладает противосудорожной активностью.

В последнее время получены биохимические данные о влиянии кинуренинов на систему ГАМК. Кинуренины судорожного действия тормозят ферменты обмена ГАМК глутаматдекарбоксидазу и аминобутират-трансаминазу, замедляя тем самым скорость обмена ГАМК. Поэтому было предположено, что ГАМК и ее производные могут обладать противосудорожной активностью при судорогах, вызываемых кинуренинами.

В наших опытах ГАМК только в дозе 400 мг/кг удлиняла латентный период судорог, вызываемых введением в желудочки мозга мышей L-кинуренина (К) и хинолиновой кислоты (ХК) в дозах, соответственно, 100 и 10 мкг, и уменьшала летальность, не влияя на частоту судорог и тонической экстензии. Пирацетам в дозах до 2000 мг/кг не оказывал влияния на судороги, вызываемые К и ХК.

Фенибут (200 мг/кг и выше) уменьшал частоту клонических судорог, тонической экстензии и летальность после К и ХК, не влияя на судороги, вызванные коразолом и стрихнином. Фепирон (100 мг/кг) уменьшал тоническую экстензию и летальность после ХК, но усиливал все проявления судорожного действия К. До этого наблюдения не сообщалось о качественном различии между судорогами, вызываемыми К и ХК.

Оксибутират натрия (200 мг/кг) оказывал выраженное противосудорожное действие против К и ХК.

Седуксен в дозе 2,5 мг/кг, полностью предупреждающей коразоловые судороги, не влиял на судороги после К и ХК.

Эффективность ГАМК и ее производных в ослаблении судорожного действия К и ХК согласуется с предположением о роли торможения системы ГАМК в генезе судорог, вызываемых кинуренинами. Чувствительность кинурениновых судорог к ГАМК-ергическим препаратам позволяет предложить их использовать как модель для отбора новых противосудорожных средств среди производных ГАМК.

ВОЗМОЖНОЕ УЧАСТИЕ ГАМК-ЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В ПОВЕДЕНЧЕСКИХ ЭФФЕКТАХ ПРОИЗВОДНЫХ ГАМК

Л.К.Ряго

Кафедра фармакологии Тартуского университета,
г. Тарту

Данные, получаемые в эксперименте, и клинические наблюдения показали эффективность некоторых производных и структурных аналогов ГАМК (фенибут, баклофен, пирацетам и др.) при различных патологических состояниях. Однако механизм действия этих веществ остается мало изученным.

Исходя из структурного сходства этих веществ с ГАМК или ее лактамом (альфа-пирролидоном) можно предположить, что их терапевтическая активность связана с вмешательством в ГАМК-ергические процессы. В связи с этим представлялось интересным более подробно исследовать участие ГАМК в эффектах этих веществ.

Опыты были проведены на крысах-самцах линии Вистар и беспородных мышах-самцах. Исследовались следующие вещества: бета-фенил-ГАМК (фенибут), фенил-пирролидон (фепирон), 2-пирролидон-ацетамид (пирацетам) и новое соединение - производное пирацетама (Н-2). Все вещества вводились внутривентрикулярно в различных дозах за 60 мин до опыта. Ориентировочную-двигательную активность определяли по количеству пройденных секторов в актометре за 2 мин наблюдения, эмоциональность оценивали по порогу вокализации и агрессивности у пары животных по методике электроболевого раздражения. Противосудорожную активность оценивали по антагонизму веществ судорогам, вызванным тиосемикарбазидом (18 мг/кг), бикукуллином (2,5 мг/кг) и коразолом (100 мг/кг). Микроинъекции веществ в сетчатую часть черной субстанции мозга крыс проводили с помощью стереотактического прибора. Содержание ГАМК в коре, стриатуме и мозжечке мозга крыс определяли спектрофлуориметрическим методом.

Фенибут в исследуемых дозах (25, 50, 100 мг/кг) существенно не влиял на ориентировочную-двигательную активность, в то время как пирацетам и Н-2 в дозах 50 и 100 мг/

кг повышали ее. Фенибут только в дозе 100 мг/кг и фепирон в дозе 50 мг/кг угнетали эмоциональные реакции животных. Пирацетам, напротив, (25 и 50 мг/кг) понижал порог вокализации, то есть усиливал эмоциональное реагирование животных. Препарат Н-2 в дозах 25, 50, 100 мг/кг, подобно фенибуту и фепирону, повышал пороги эмоционального реагирования, т.е. оказывал транквилизирующее действие.

Фенибут (100 мг/кг), пирацетам (600 мг/кг) и препарат Н-2 (100 мг/кг) оказывали выраженный защитный эффект при судорогах, вызванных тиосемикарбазидом. Препарат Н-2 антагонизировал также судорогам, вызванным бикакуллином. Однако исследуемые препараты не влияли на коразоловые судороги.

Таблица

Влияние исследуемых веществ на судороги, вызванные тиосемикарбазидом (18 мг/кг) и бикакуллином (2,5 мг/кг, у мышей)

Вещество доза (мг/кг)	Латентный период (мин) тиосемикарбазидовых судорог		Латентный период(мин) бикакуллиновых судорог	
	клонические судороги	тонические судороги	клонические судороги	тонические судороги
Контроль	59,2±3,6	63,4±4,6	8,5±0,75	12,4±1,25
Фенибут 50	66,5±2,9	70,8±5,8		
Фенибут 100	97,8±9,3 ⁺	104,9±12,2 ⁺	6,9±0,6	12,3±1,2
Пирацетам 300	63,9±7,5	66,2±7,4		
Пирацетам 600	71,9±8,6	80,5±9,8	11,9±1,74	16,4±2,8
Н-2, 100	86,1±6,7 ⁺	88,2±6,6 ⁺⁺	>180,0	>180,0
Н-2, 300	119,8±7,6 ⁺⁺	125,4±8,1 ⁺⁺		

+ $P \leq 0,05$; ++ $P \leq 0,01$

При микроинъекции исследуемых веществ в ретикулярную часть черной субстанции только фенибут вызывал отчетливые повороты в сторону противоположную введению, что свидетельствует об изменении активности дофаминергической системы на стороне введения.

Содержание ГАМК в головном мозге крыс под влиянием фенибута, фепирона и пираретама существенно не изменилось, лишь препарат Н-2 (100 и 300 мг/кг) снижал ее содержание в коре и в мозжечке.

Таким образом, несмотря на то, что изучаемые препараты обладают структурным сходством с ГАМК, они оказывают различное влияние на ориентировочную-двигательную активность, эмоциональность подопытных животных и действие судорожных ядов.

Фенибут, пираретам и Н-2 антагонизировали судорогам, вызванным блокаторм глутаматдекарбоксилазы тиосемикарбазидом, а Н-2 снимал также судорожный эффект биксукуллина. На основании этого можно предполагать, что по крайней мере их противосудорожный эффект связан с активацией ГАМК-ергических процессов. В пользу участия ГАМК в действии фенибута говорит и тот факт, что он при введении в черную субстанцию, подобно известным антагонистам ГАМК (мушимолу, баклофену), вызывал контралатеральные повороты. Остается неясным механизм потенцирующего действия веществ на систему ГАМК. Можно лишь предполагать, что они оказывают прямое действие на рецепторы, поскольку содержание ГАМК под влиянием фенибута, фепирона и пираретама существенно не изменяется. Вопрос о механизме снижения ГАМК под влиянием соединения Н-2 остается открытым и нуждается в дальнейших исследованиях.

СЕРТОНИНЕРГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ, АМИНОКИСЛОТЫ ТРИПТОФАН И 5-ОКСИТРИПТОФАН И ЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ МЫШЕЙ НА ЭЛЕКТРОБОЛЕВОЕ РАЗДРАЖЕНИЕ

Е.Л.Щелкунов, Л.Л.Дмитриева

Лаборатория психофармакологии Ленинградского психоневрологического института им.В.М.Бехтерева,
г. Ленинград

Предшественники серотонина триптофан (200-250 мг/кг) и 5-окситриптофан (5-ОТФ, 75 или 100 мг/кг через 20 мин после введения 3-4 мг/кг Ро 4-4602 - ингибитора периферической декарбоксилазы ароматических аминокислот), сертономиметик

квипазин (3-10 мг/кг) и фенфлурамин (10-30 мг/кг), высвобождающий серотонин из серотонергических нейронов, достоверно повышали порог эмоциональной реакции - писка - мышей на электрораздражение (все инъекции - внутривенно). Дезерил в дозе 7,5 мг/кг достоверно противодействовал эффектам квипазина (5 мг/кг) и фенфлурамина (10 мг/кг).

Однако антагонисты серотонина дезерил (7,5 мг/кг) и мет-эргалин (МСЕ, 2 мг/кг), а также ингибитор декарбоксилазы ароматических аминокислот *MSD*-1024 (100 мг/кг) не влияли на повышение порога писка под влиянием 5-ОТФ, подавляя в то же время серотонергическую реакцию встряхиваний головой, вызываемую 5-ОТФ. С другой стороны, ингибитор триптофан-гидроксилазы параклорфенилаланин (200-250 мг/кг), блокирующий превращение триптофана в 5-ОТФ, при введении за 90-150 мин до триптофана не влиял на повышение последним порогов писка.

Таким образом, с одной стороны, полученные результаты согласуются с представлением о тормозной серотонергической системе, участвующей в регуляции эмоциональных реакций. С другой стороны, они говорят о том, что тормозное влияние аминокислот триптофана и 5-ОТФ на данную поведенческую реакцию в значительной степени обусловлено не серотонергическими, а иными, пока неясными механизмами. Последняя возможность зачастую не учитывается в трактовках фармакологических эффектов этих аминокислот в эксперименте и в клинике.

ВЛИЯНИЕ КРЕМНИЙОРГАНИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ АЛЬФА-ПИРРОЛИДОНА НА ПОВЕДЕНИЕ ЖИВОТНЫХ

Т.А.Царева

Кафедра фармакологии Тартуского университета, г.Тарту

В настоящее время в ряду производных и структурных аналогов ГАМК найдены вещества, обладающие выраженной фармакологической активностью [1,2,5]. Применение самой ГАМК и некоторых ее производных затруднено из-за низкой проницаемости гематоэнцефалического барьера для этих веществ [3]. Несколько лучше проникают в мозг вещества, созданные на ос-

нове циклической формы ГАМК альфа-пирролидона. Имеются также данные, что улучшить проникновение веществ в мозг удается присоединением кремниевого радикала к молекуле вещества [4]. Поэтому на кафедре органической и физколлоидной химии П Московского медицинского института под руководством проф. Ю. И. Баукова был синтезирован ряд оригинальных соединений, представляющих собой кремнийорганические производные альфа-пирролидона. Целью настоящей работы было изучить влияние полученных соединений на поведение и содержание биогенных аминов в мозге животных. В связи с тем, что в ряду производных ГАМК обнаружены вещества, обладающие свойствами транквилизаторов [2], главное внимание уделялось выявлению транквилизирующей активности у изучаемых соединений.

Опыты были проведены на белых мышах и крысах. Исследовали следующие соединения: метилпирролидон, фенилпирролидон (фепирон), силатранилметил-пирролидон, фенилсилатранилметил-пирролидон, I метил-3-триметил-силил-пирролидон (I-A). Вещества вводили внутривентриально в различных дозах и оценку поведенческих реакций проводили спустя 60 мин после введения. В опытах на мышах изучалось влияние веществ на ориентировочно-двигательную активность, двигательную способность по тесту вращающегося стержня, эмоциональные реакции, вызванные электрошоковым раздражением, на поведение в условиях конфликтной ситуации. Определялась также острая токсичность соединений при внутривентриальном введении. В опытах на крысах изучали влияние веществ на содержание дофамина, норадреналина и ГАМК в различных отделах мозга [6, 7].

Как показали результаты опытов, присоединение силатранильного радикала к молекуле метилпирролидона вызывало появление фармакологической активности. Так, под влиянием силатранилметил-пирролидона в дозах 100-400 мг/кг отмечалось некоторое угнетение ориентировочно-двигательной активности, снижалось время удержания мышей на вращающемся стержне. Одновременно у соединения появлялось и транквилизирующее действие в конфликтной ситуации. Эти эффекты отсутствовали у метилпирролидона во всем диапазоне исследуемых доз (50-600 мг/кг).

Введение фенильного радикала в молекулу пирролидона резко увеличивало активность соединения и параллельно повышало его токсичность. При сравнении фенилпирролидона с фенилсилатранилпирролидоном оказалось, что последний, во-первых, обладал гораздо меньшей токсичностью; во-вторых, в дозах 100-400 мг/кг оказывал значительный транквилизирующий эффект и при этом существенно не влиял на двигательную активность животных. Соединение I-A оказывало в зависимости от дозы различное влияние на поведение: в дозах 6,2-12,5 мг/кг оказывало транквилизирующий эффект, при дальнейшем повышении дозы наблюдалась выраженная стимуляция моторики и в дозе 100 мг/кг у части мышей появлялись судороги.

Фенилпирролидон, фенилсилатранилметил-пирролидон и I-A в дозах, оказывающих транквилизирующее влияние на поведение, вызывали повышение содержания дофамина и снижение содержания ГАМК в передних отделах мозга крыс. Наиболее выраженные изменения в содержании медиаторов оказывало соединение I-A.

Анализ связи между структурой и изучаемых соединений и их действием показал, что присоединение сильного радикала к молекуле пирролидона вызывает появление транквилизирующих свойств без существенного увеличения их токсичности. Дополнительное присоединение фенильного радикала приводит к еще большему увеличению фармакологической активности.

Таким образом, дальнейшее направление изучения фармакологических свойств в ряду кремнийорганических производных альфа-пирролидона является весьма перспективным для создания веществ, обладающих транквилизирующей активностью.

Литература

1. Хаунина Р.А. Бюлл.экспер.биол.мед., 1978, № 3, с.301.
2. Хаунина Р.А., Лапин И.П. Хим.-фарм.журнал., 1975, № 12, с.125.
3. Маслова М.Н., Хаунина Р.А. В кн.: Эмоциональная нейрофизиология и нейрохимия. 1967, Л., с.186.
4. Лукевич Э., Германе С.К., Ерчак И.П., Попова Э.П. Хим.-фарм.журнал, 1978, № 2, с.67.

5. Cartlidge, N., Hudgson, P., Weightman, D. J. *Neurol. Sci.*, 1974, 23, p. 17.
6. Shellenberger, M.K., Gordon, I.H. *Analyt. Chem.*, 1971, 39, 355.
7. Sutton, I., Simmonds, M.A. *Biochem. Pharmacol.*, 1974, 23, 1801.

III. ИЗУЧЕНИЕ РАЗНЫХ НЕЙРОТРОПНЫХ СРЕДСТВ

ВЛИЯНИЕ МИДАНТАНА И РЕМАНТАДИНА НА ВЫСВОБОЖДЕНИЕ И ЗАХВАТ НОРАДРЕНАЛИНА

Д.А.Берзиня, А.А.Кименис

Институт органического синтеза АН Латв.
ССР, г. Рига

Известно, что гидрохлорид I-аминоадамантана (мидантан) обладает катехоламинергической активностью. Влияние на катехоламинергические процессы установлено также у производного адамантана – ремантадина (гидрохлорида α -метил-I-адамантилметиламина), который применяется как противовирусный препарат [I-3]. Имеются предположения, что катехоламинергическое действие I-аминоадамантана осуществляется благодаря высвобождению катехоламинов, а также торможением их захвата [5,7,8]. Показано, что в селезенке активно накапливаются циркулирующие катехоламины [6]. Нами исследовалось влияние мидантана (50 мг/кг) и ремантадина (80 мг/кг) на высвобождение аккумулированного в тканях селезенки норадреналина- ^{14}C у белых мышей. Оказалось, что мидантан усиливает высвобождение норадреналина- ^{14}C из селезенки мышей (на 41,2%). После ремантадина наблюдалось менее выраженное усиление высвобождения (на 19,2%).

Для исследования воздействия на процесс захвата норадреналина препараты вводили белым мышам за 15 мин до введения меченого норадреналина и через 15 мин после введения последнего животных забивали и определяли радиоактивность норадреналина и его метаболитов в селезенке. Найдено, что мидантан и ремантадин уменьшают накопление норадреналина- ^{14}C в ткани селезенки. Однако после ремантадина несколько понижено количество метаболизированного норадреналина- ^{14}C по сравнению с контрольными данными.

Используя тромбоциты человека, как модель для исследования нейронального захвата, изучалось влияние мидантана и ремантадина на поглощение норадреналина- ^{14}C тромбоцитами.

Для этой работы применялся несколько модифицированный, ранее описанный метод [4] . Полученные результаты показывают, что мидантан более активно ингибирует захват норадреналина тромбоцитами, чем ремантадин.

Таким образом, видно, что мидантан и ремантадин усиливают высвобождение норадреналина и задерживают захват экзогенного норадреналина, однако мидантан в этом отношении более активен, чем ремантадин.

Литература

1. Алликметс Л.Х., Жарковский А.М., Росс А.А. - В кн.: Вопросы эндокринологии, Тарту, 1974, с.131-135.
2. Германе С.К., Полис Я.Ю., Кариня Л.Я. - Хим.-фарм. ж., 1977, № 6, с.73-77.
3. Жарковский А.М., Алликметс Л.Х. - В кн.: Вопросы фармакологии нейротропных средств, Рига, 1974, с.43-46.
4. Abrams W.B., Solomon H.M. - Clin. Pharmacol. Ther., 1969, 10, 702-709.
5. Baldessarini R.J., Lipinski J.F., Chace K.V. - Biochem. Pharmacol., 1972, 21, 77-87.
6. Gillespie J.S., Hamilton D.N., Hosie, Ruth J.A. - J. Physiol., 1970, 206, 563-590.
7. Herblin W.E. - Biochem, Pharmacol., 1972, 21, 1993-1995.
8. Vernier V.G., Harmon J.B., Stump J.M., Lynes T.E., Marvel J.P., Smith D.H. - Tox. appl. Pharmacol., 1969, 15, 642-665.

АНАЛИЗ МЕХАНИЗМОВ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ АПОМОРФИНА

Э.Э.Васар, А.М.Жарковский

Кафедра фармакологии Тартуского университета, г.Тарту

Апоморфин (АПО), как и другие дофаминомиметики, вызывает при системном введении стереотипное поведение и заметное повышение агрессивности у подопытных животных при электроболевым раздражении [I]. Имеются также экспериментальные и клинические исследования, указывающие, что АПО существенно отличается от других дофаминомиметиков. АПО значительно сильнее, чем остальные дофаминомиметики, усиливает внутривидовую агрессивность у крыс-самцов. В клинических исследованиях установлено, что АПО в отличие от л-ДОФА и фенамина не ухудшает состояния больных психозами, наоборот, введение АПО на фоне нейролептиков улучшает на короткий период симптоматику заболевания.

Целью настоящего исследования являлось проанализировать участие различных нейромедиаторов в формировании апоморфиновой стереотипии и агрессивности. Мы также попытались выяснить, связаны ли поведенческие эффекты АПО с его влиянием на одни и те же нейрохимические механизмы или стереотипия и агрессивность опосредуется через различные медиаторные системы.

Опыты были проведены на крысах-самцах линии Вистар, весом 230-300 г. АПО вводился в различных дозах (0,1-5,0 мг/кг) внутривентально. Для фармакологического анализа применяли предшественник дофамина л-ДОФА (150 мг/кг), блокатор ДА рецепторов галоперидол (0,025-0,5 мг/кг), непрямой ДА-миметик фенамин (1,0-1,5 мг/кг), а также вещества, влияющие на активность ГАМК-ергической системы - фенибут (25-100 мг/кг), фепирон (25-100 мг/кг, и диазепам (0,5-2,0 мг/кг). Все вещества вводились внутривентально. Латентный период стереотипии, ее длительность и интенсивность определяли по условно выработанной шкале. Интенсивность агрессивности и реакции страха оценивались в баллах.

АПО при однократном введении в зависимости от дозы оказывал различные поведенческие эффекты. В дозе 0,1 мг/кг АПО угнетал спонтанную моторную активность животных. В дозе 0,3 мг/кг у всех животных появлялись стереотипные движения. Интенсивность стереотипии возрастала с повышением дозы АПО. В дозе 5 мг/кг АПО вызывал выраженную агрессивность у половины животных. Хроническое введение АПО (0,5 мг/кг два раза в сутки) вызывало спонтанную агрессивность на четвертый день после начала инъекции. Интенсивность стереотипии при хроническом введении АПО, напротив, незначительно снижалась. Также отмечалось удлинение латентного периода стереотипии. Латентный период агрессивности, напротив, укорачивался. На некоторое понижение чувствительности ДА рецепторов при хроническом введении АПО указывают опыты с фенамином. У крыс, получавших предварительно АПО, фенамин был способен вызывать стереотипию лишь в дозе 2,0 мг/кг. Блокатор ДА рецепторов галоперидол, начиная с дозы 0,025 мг/кг, выраженно угнетал апоморфиновую (5 мг/кг) агрессивность, а лишь при дальнейшем повышении дозы (0,1 мг/кг) – стереотипию. Анализируя действие галоперидола на фоне хронического введения АПО (0,5 мг/кг), выяснилось, что эффекты малых доз нейролептика также связаны с его влиянием на ДА рецепторы. Блокирование стереотипии галоперидолом в значительной степени коррелировало с угнетением агрессивности. Л-ДОФА (150 мг/кг) несколько уменьшал длительность стереотипии и выраженно антагонизировал агрессивности. Можно предполагать, что действие Л-ДОФА связано с повышением содержания ДА в синапсах ЦНС, что ведет к понижению чувствительности ДА рецепторов к АПО. Производные ГАМК фенибут и фепирон влияли различно на стереотипию и агрессивность, вызванную АПО (5 мг/кг), фенибут в дозе 50 мг/кг полностью блокировал агрессивность, не влияя на стереотипию, в то время как фепирон в той же дозе угнетал только стереотипию. Диазепам блокировал агрессивность и стереотипию только в дозе 2 мг/кг.

Фармакологический анализ апоморфиновой стереотипии и агрессивности показывает, что формирование этих поведенческих реакций опосредуется с помощью различных нейромедиа-

торных механизмов. Центральным звеном в осуществлении одних поведенческих реакций является ДА-ергическая система. Однако агрессивность развивается на фоне пониженной чувствительности ДА рецепторов, о чем свидетельствует удлинение латентного периода стереотипии, а также понижение чувствительности к действию фенамина. В связи с этим можно предположить, что стереотипия и агрессивность связаны с разными ДА рецепторами. Возможно также, что АПО, кроме действия на ДА рецепторы, оказывает влияние и на другие нейромедиаторные системы, которые находятся в тесной функциональной связи с ДА-ергической системой.

КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА ЭКОГ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ ВОЗБУЖДЕНИИ КАТЕХОЛАМИН- И ХОЛИНЕРГИЧЕСКИХ СИСТЕМ

В.Ю.Вольбекас

Каунасский медицинский институт, г.Каунас

Было установлено, что гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), антихолинэстеразное средство физостигмин и адреномиметик фенамин, вызывая десинхронизацию электрокортикограммы, в одинаковой степени уменьшают ее среднюю амплитуду (СА), но различно повышают среднюю частоту экстремумов (СЧЭ). Введенные без предварительного фармакологического воздействия, а также на фоне аминазина или седуксена ГАМК и физостигмин СЧЭ увеличивают больше, чем фенамин [1,2]. В настоящей работе предъявляются результаты исследования изменений СА и СЧЭ при активации ЭКОГ дофаминомиметиком апоморфином, М-холиномиметиком оксотреморином и Н-холиномиметиком никотином, а также при взаимодействии упомянутых веществ с физостигмином.

Опыты проведены на ненаркотизированных кураризированных кроликах. ЭКОГ отводилась эпидурально монополярным способом с затылочной области и количественно анализировалась при помощи детектора экстремумов и интегратора амплитуды по методике, предложенной А.Мицкисом [3]. Одновременно для

наблюдения за состоянием гемодинамики регистрировались кровяное давление в бедренной артерии и электрокардиограмма. Фармакологические вещества вводились внутривенно. Апоморфина гидрохлорид в дозе 1 мг/кг резко десинхронизировал ЭКоГ, значительно повышал ее СА ($p < 0,025$), а СЧЗ статистически достоверно не изменял ($p > 0,1$). Повышение дозы апоморфина гидрохлорида до 2 и 4 мг/кг ЭКоГ эффектов не усиливало. Во время десинхронизации, вызываемой оксотреморином в дозе 0,015 мг/кг, статистически значимо уменьшалась не только СА ($p < 0,001$), но и значительно увеличивалась СЧЗ ($p < 0,005$). При повышении дозы оксотреморина до 0,03 мг/кг и 0,06–0,1 мг/кг закономерно изменялась только СЧЗ: чем больше доза, тем более выраженное изменение данного параметра. Никотин в дозе 0,05–0,1 мг/кг вызывал кратковременную, продолжающуюся 2,5–4 мин., десинхронизацию, во время которой СА понижалась в такой же степени, как и при действии апоморфина или оксотреморина, однако СЧЗ повышалась больше: если под влиянием апоморфина СЧЗ увеличивалась в среднем $115 \pm 2\%$, после введения оксотреморина – в среднем до $144 \pm 5\%$, то при действии никотина – до $164 \pm 12\%$ от исходного уровня. По повышающемуся СЧЗ эффекту никотин напоминает действие физостигмина. При этом введенные на фоне апоморфина или оксотреморина никотин и физостигмин, не изменяя СА уже десинхронизированной ЭКоГ, вызывали значительное, сходное по выраженности увеличение СЧЗ.

Результаты проведенных исследований показывают, что сдвиги функционального состояния ЦНС под влиянием примененных нами десинхронизирующих веществ СЧЗ отражает лучше, чем СА. Средства, активирующее действие на ЦНС которых проявляется через возбуждение катехоламинергических систем, СЧЗ увеличивают меньше, чем вещества, действие которых непосредственно связано с холинергическими механизмами. Наиболее выраженное повышение СЧЗ, по-видимому, вызывается возбуждением Н-холинорецепторов.

Литература

1. Вольбекас В., Римшене Г., Урмонене А. - В кн.: Вопросы фармакологии нейротропных средств. Рига, с.33.
2. Вольбекас В., Римшене Г. Матер.УП Всес.конф.по электрофизиологии центральной нервной системы. Каунас, 1976, с.86.
3. Мицкис А.М.-Физиол. ж., 1965, т.51, № 7, с. 893.

НЕЙРОТРОПНАЯ АКТИВНОСТЬ ГЛУДАНТАНА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

С.К.Германе, М.М.Крима

Институт органического синтеза АН Латв.ССР, г.Рига

Показано, что глудантан (глюкуронид-I-аминоадамантана) может быть использован для лечения паркинсонизма, а также в качестве корректора нейролептической терапии [1, 2] .

В настоящей работе в экспериментах на животных (мышях линии ВА В/с и белых беспородных крысах) выяснено, как глудантан влияет на нейротропные эффекты фенамина, резерпина, трифазина, 5-ОТФ и на обмен катехоламинов в головном мозге крыс.

В этих опытах установлено, что глудантан проявляет выраженные антагонистические свойства в отношении эффектов, вызываемых резерпином. Препарат усиливает локомоторную активность, уменьшает блефароптоз и укорачивает продолжительность этанолового наркоза у животных. Причем противорезерпиновое действие глудантана выражено в большей степени, когда его вводят уже на фоне действия резерпина (через 2,5 часа после резерпина). Антагонистическое действие глудантана к гипотермическому эффекту резерпина выражено слабо. Поскольку птоз в отличие от гипотермии является в основном центральным эффектом резерпина, можно полагать, что глудантан проявляет преимущественно центральные, а не периферические антирезерпиновые свойства.

В опытах на крысах обнаружено, что глудантан (за 30 мин до введения трифтазина) достоверно задерживает развитие каталепсии, а введенный на фоне уже развившейся каталепсии — полностью снимает явления каталепсии.

Препарат заметно потенцирует центральное действие фенамина: пролонгирует фенаминовую стереотипию у крыс и усиливает фенаминовую двигательную активность у мышей. Он также в дозах 50–100 мг/кг усиливает нейротропные эффекты 5-ОТФ.

У интактных крыс глудантан оказывает заметное влияние на обмен катехоламинов в отдельных структурах головного мозга. При этом обмен катехоламинов под влиянием глудантана в переднем и промежуточном мозге изменяется по разным механизмам действия.

Нейротропные эффекты глудантана наиболее ярко выражены при его введении в дозах 10–100 мг/кг.

Таким образом, полученные результаты показывают, что спектр нейротропного действия глудантана характерен для препаратов, обладающих психостимулирующей и антидепрессивной активностью.

Литература

1. Андресия Р.А. Клинико-экспериментальное изучение глудантана как корректора нейролептической терапии. Автореф. канд.дисс., Тарту, 1978, 18 с.
2. Камянов И.М., Андресия Р.А.—Ж.невропатол.и психиатрии, 1965, 6, 910–916.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЦЕНТРАЛЬНЫХ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКИХ И СЕРТОНИНЕРГИЧЕСКИХ СИСТЕМ В РЕГУЛЯЦИИ ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ

Л.В.Девойно, Е.Л.Альперова

Институт физиологии СО АМН СССР, г.Новосибирск

Повышение уровня серотонина в организме приводит к ослаблению и более медленному развитию иммунной реакции. Было показано, что это действие серотонина реализуется через центральные механизмы, так как пересечение гипофизарной ножки или гипофизэктомия нормализовали иммунный ответ. При снижении уровня серотонина путем блокады его синтеза п-хлорфенилаланином или разрушением ядер шва среднего мозга (*n.raphe*) наблюдалась стимуляция иммуногенеза, которая также предотвращалась гипофизэктомией. Можно думать, что серотонинергическая система в физиологических условиях подавляет в организме активирующую иммуногенез систему.

Принимая во внимание ингибирующее влияние серотонинергической системы на дофаминергическую, можно предположить, что стимуляция иммунного ответа, полученная при разрушении *n.raphe*, обусловлена активацией дофаминергической системы. Так, введение иммунизированным животным ДОФА, которая повышает преимущественно уровень эндогенного дофамина, приводит к стимуляции иммунного ответа на ранней стадии его развития. Активация дофаминовых рецепторов апоморфином (1,0 мг/кг 2 раза в сутки) вызывает увеличение числа розеткообразующих клеток, которое предотвращается предварительным введением галоперидола (0,5 мг/кг 2 раза в сутки). Специфический блокатор дофаминовых рецепторов – галоперидол снимает также стимуляцию иммунной реакции, наблюдаемую нами у животных с разрушенными *n.raphe*. Приведенные данные позволяют считать, что при разрушении ядер шва среднего мозга стимуляция иммуногенеза определяется не непосредственным влиянием снижения содержания серотонина в центральной серотонинергической системе, а повышением в результате рафактомии активности дофаминергической системы. Следует отметить,

что галоперидолом предотвращалась стимуляция иммунного ответа и у адренаэктомированных животных, а также у адреналэктомированных, получавших серотонин. Следовательно, все виды наблюдаемой стимуляции иммуногенеза были связаны с преобладанием дофаминергической системы. Таким образом, регуляция иммунного ответа обеспечивается взаимодействием серотонинергической и дофаминергической систем.

ВЛИЯНИЕ АНТИДЕПРЕССАНТОВ НА ВЫСВОБОЖДЕНИЕ НОРАДРЕНАЛИНА СРЕЗАМИ МОЗГА КРЫС

А.Т. Долженко, Ф. Донат

Медицинский институт им.М.Горького, г. Донецк

Изучали влияние антидепрессантов (АД), не ингибирующих МАО, а именно бициклических (ЛуЗ-010 и Лу5-003), трициклических (амитриптилин, мелипрамин, нортриптилин, дезипрамин, хлоримипрамин, новерил, иприндол, С-356), тетрациклических (пиразидол, С-394, С-395) и полипептидной структуры - лопремон, на высвобождение радиоактивного ^{14}C -норадреналина (^{14}C -НА) из срезов полушарий мозга крыс. Тонкие срезы (около 250 мкм), предварительно инкубированные 30 минут с ^{14}C -НА ($29 \cdot 10^{-4}$ мКи) в присутствии паргелина ($1,25 \cdot 10^{-4}$ М) и отмые, подвергали раздражению прямоугольными стимулами (5 Гц, 2мс, 12 мА) в течение 2 минут. В период стимуляции существенно увеличивался выход из срезов мозга радиоактивной метки (коэффициент высвобождения - 0,023) по сравнению с фоном. В присутствии исследованных АД выход радиоактивной метки из раздражаемых электрическим током срезов мозга возрастал в еще большей степени. Активность, измеряемая концентрацией АД, увеличивающей выход метки вдвое по сравнению с выходом только при раздражении током, для исследованных АД различна. Наибольшую активность обнаружили трициклические АД с максимумом активности у амитриптилина ($\text{EC}_{50} = 2,4 \pm 0,5 \cdot 10^{-7}$ М). Наименьшая активность выявлена у бициклических и тетрациклических

АД (IC_{50} для Лу5-003, пиразидола и С-394 колеблется в пределах $5,1-4,5 \cdot 10^{-6} M$). Параллельное изучение захвата ^{14}C -НА срезами мозга показало, что исследуемые АД угнетают захват НА в концентрациях в 20-50 раз меньше тех, в которых они усиливают высвобождение ^{14}C -НА.

Полученные данные свидетельствуют, что механизм действия имидаминоподобных АД не может быть сведен к их влиянию на обратный захват моноаминов терминалями аксонов моноаминаргических нейронов.

ВЛИЯНИЕ ИНОЗИНА НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

Ф.Д.Игнатенко, Е.А.Аленичева, М.А.Артых, М.А.Брапе
Латвийский НИИ кардиологии, г.Рига

При частичном гидролизе нуклеотидов в организме из них образуются нуклеотиды, например, аденозин, который в результате дезаминирования может превращаться в инозин. В последние годы инозин получил распространение как сердечно-сосудистое средство.

В нашем распоряжении был препарат инозина, полученный ПО "Биохимреактив" в Олайне.

Целью настоящего исследования было выявить влияние инозина на эффекты спонтанных, а также центральные холинергические и адренергические процессы.

В опытах были использованы белые мыши, которым инозин вводили в дозе 25 мг/кг и 200 мг/кг. В качестве средств, депримирующих ЦНС, использовали гексенал (100 мг/кг) и мексидин (200 мг/кг), для изучения центральных М-холинореактивных систем - ареколин, а дофаминергических структур - фенамин.

В экспериментах было установлено, что при введении инозина имеется тенденция к увеличению гексеналового наркоза и снятию гиперкинезов, вызываемых гексеналом.

При использовании мексидина оказалось, что инозин способствует более быстрому засыпанию животных, однако продолжительность наркоза сокращается.

Под влиянием инозина ареколиновый тремор развивался быстрее при уменьшении его продолжительности.

В опытах на белых мышах и крысах изучали влияние инозина на групповую токсичность, под влиянием фенамина и фенаминовую стереотипию (в опытах на крысах). Оказалось, что групповая токсичность под влиянием инозина уменьшалась. В то же время пресинаптическим действием на дофаминергические рецепторы инозин, по-видимому, не влиял, поскольку не изменял фенаминовую стереотипию.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ НЕЙРОХИМИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ ПИЩЕВОЙ и ОБОРОНИТЕЛЬНОЙ МОТИВАЦИИ

В.Г. Зилов

НИИ нормальной физиологии им.П.К.Анохина АМН СССР,
г. Москва

Согласно теории функциональных систем П.К.Анохина [2], различные биологические мотивации как важнейший компонент афферентного синтеза обеспечиваются интеграцией корково - подкорковых образований, пейпмейкерную роль в которой играют отделы гипоталамуса. Однако малоизученным продолжает оставаться вопрос о химических механизмах, реализующих интеграцию образований мозга в генезе пищевой и оборонительной мотивации. После многочисленных работ исследователей во главе с Гроссманом [6], доказавших адренергическую природу пищевого поведения, появились указания, что голодная мотивация на уровне гипоталамуса реализуется альфа-адренергическими механизмами [9]. Многими авторами доказано участие дофаминергических механизмов в генезе пищевой мотивации. Спорным остается вопрос о роли холиночувствительных структур мозга в формировании пищевого поведения, хотя имеются указания на холинергическую природу пищевого мотивационного возбуждения [5]. Напротив, многими отмечена холинергическая природа оборонительной мотивации животных, формирующей различные виды избегательных реакций [1,7]. Доказано участие дофаминергических механизмов в

реализации оборонительного поведения. Однако отдельные исследователи исключают участие адреночувствительных образований мозга в генезе оборонительной мотивации [10], тогда как другие [4] — признают.

Задачей настоящих исследований, выполненных на бодрствующих кроликах, явилось изучение влияний холино-, альфа-адрено- и дофаминоблокаторов на возбудимость мотивационных центров гипоталамуса, а также на характер внутрицентральных отношений, формирующих пищевую и оборонительную мотивации. Было установлено, что интеграция корково-подкорковых образований, складывающаяся в процессе развития у животных пищевой и оборонительной мотивации, включает адрено-, холино- и дофаминочувствительные структуры мозга.

Этот вывод сделан как на основании изучения колебаний порога раздражения гипоталамического "пищевого центра" и "центра аффективных реакций", так и исследования тормозных и облегчающих влияний на возбудимость мотивационных центров со стороны других лимбико-мезенцефалических образований и областей коры мозга. Установлено, что аминазин (1 мг/кг) при внутривенном введении достоверно снижал возбудимость обоих гипоталамических мотивационных центров. Дроперидол (0,3 мг/кг), напротив, облегчал возникновение у животных как пищевого поведения, так и реакции избегания. Атропин (1 мг/кг) в 53,3% случаев повышал порог раздражения вентромедиального гипоталамуса и не оказывал статистически достоверного влияния на возбудимость гипоталамического центра. Отмечено, что тормозные влияния образований мозга на гипоталамические мотивационные центры устранялись атропином и дроперидолом, а облегчающие влияния — аминазином. При интерпретации полученных результатов следует иметь в виду тесную взаимосвязь химических "систем" мозга, а также открытые сопряженные взаимоотношения адрено- и холинореактивных структур мозга [3], адрено- и дофаминергических [1] и дофамино- и холинергических образований мозга [8].

Литература

1. Алякметс Л.Х.-Ж.выш.нерв.деят-сти, 1972, 22, № 3, 597-602.
2. Анохин П.К. Биология и нейрофизиология условных рефлексов. М., "Медицина", 1968.
3. Ильченко Р.Ю. Фармакология поведения и памяти. Новосибирск, "Наука", 1972.
4. Саульская Н.Б., Крюков Ю.Д. Мат. 25 совещ.по пробл.ВНД, Л., 1977, 2, 134-135.
5. Судаков К.В.-В сб.: Вопр. физиол.и патолог.нервн. с-мы, М., 1966, 9-10.
6. Grossman S.P. Am.J.Physiol., 1962, 202, 872-882.
7. Margules D.L., Stein L. Am.J.Physiol., 1969, 217, 475-480.
8. Sethy V.H., Van Woert M.H. Nature, 1974, 251, 529-530.
9. Setler P.S., Smith G.P. Brain Res., 1974, 65, n3, 459-473.
10. Yasuda Y. J.Physiol.Soc.Jap., 1973, 35, n5, 229-241.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РЕГУЛЯЦИИ ПАМЯТИ

Р.Ю.Ильченко

Институт физиологии СО АМН СССР, г. Новосибирск

Регуляция памяти осуществляется эмоциогенной и активирующей регуляторными системами. Эмоциогенная регуляторная система включает миндалевидный комплекс, преоптическую область, пери-, паравентрикулярные ядра гипоталамуса и центральное серое вещество. Выключение структур эмоциогенной регуляторной системы предотвращает однократное обучение (предел возможностей регуляции формированием памяти), стимуляция — ускоряет обучение в 5-10 раз и позволяет извлекать невоспроизводимый след, находящийся ниже порога счи-

тивания. Представлены возможные механизмы работы эмоциогенной регуляторной системы памяти – усиление доминантного состояния и блокирование запоминаемой информации ретроактивным торможением от последующего сенсорного потока. Подобное влияние может обеспечить ускорение фиксации следа памяти и его связи с созданной программой воспроизведения. Определяющими в формировании и воспроизведении следа памяти являются холинергические механизмы, модуляцию осуществляют адрено- и серотонинергические. Рассматривается действие нейротропных веществ на воспроизведение следа памяти исходя из нейрохимических (холино-, адрено-, серотонин-, и ГАМК-ергических) механизмов регуляторных систем памяти. Существенно, что фармакологическая блокада серотонинергических тормозных механизмов и электрическое раздражение ретикулярной формации среднего мозга оказывают сходный эффект – краткосрочность сохранения извлеченного подкоркового следа. В то же время холинергическая активация эмоциогенной регуляторной системы и электрическое раздражение ее структур приводит к длительному сохранению извлеченного следа. Можно предположить, что ГАМК-ергическая система участвует в амигдало-фугальном торможении, определяющим ретро-и проактивное торможение. С этих позиций рассматривается действие на эмоции и память бензодиазепинов.

ВЫЯВЛЕНИЕ СТРУКТУРНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ ФТОРАФУРА, ОТВЕТСТВЕННЫХ ЗА ЕГО НЕЙРОТРОПНОЕ ДЕЙСТВИЕ

А.Н.Кожухов, С.К.Германе, А.П. Гилев

Институт органического синтеза АН Латв.ССР, г.Рига

В эксперименте и клинике установлено, что отечественный противоопухолевый препарат фторафур (ФТ) обладает определенным влиянием на центральную нервную систему (ЦНС). У экспериментальных животных ФТ вызывает седативный эффект, мышечное расслабление, понижение температуры тела, противосудорожный эффект, усиливает действие гексенала и

фенамина [I]. В клинике препарат оказывает депримирующее влияние на ЦНС, при этом нейротропное действие ФТ зависит от схемы лечения и в целом ограничивает повышение разовой дозы препарата для увеличения его химиотерапевтического эффекта [2,3].

С целью выявления зависимости между наличием в молекуле ФТ тех или других группировок и его нейротропным эффектом, нами сопоставлено центральное действие 5-фторурацила (5-ФУ), ФТ и ряда его аналогов, содержащих различные заместители в I и 5 положениях пиридинового кольца, а также тетрагидрофурана и некоторых его производных. Кроме того, нами сравнительно изучена скорость метаболизма ФТ и его аналогов до 5-ФУ. Полученные при этом данные сопоставлены со скоростью развития нейротропных эффектов.

Действие препарата на ЦНС (мыши линии BALB/c) оценивали по следующим показателям: : координация движений, мышечный тонус, анальгезирующее действие, гипотермия и спонтанная активность.

Установлено, что I-(тетрагидрофурил-2^I)производные урацила и тимина, а также структурные аналоги ФТ с алкильным радикалом у атома N₁ (I-этоксизтил- и I-метил производные 5-ФУ) оказывают на ЦНС угнетающее действие, равноценное ФТ. 5-ФУ, тетрагидрофуран и 2-этокситетрагидрофуран не проявляют нейротропной активности.

Полученные данные свидетельствуют о том, что нейротропные свойства ФТ не зависят от наличия в 5 положении пиридинового кольца атома фтора и, следовательно, биохимические механизмы цитотоксического и нейротропного действий ФТ различны. Существование какой-либо специфичной структуры, ответственной за нейротропное действие ФТ, исключено вследствие различий в структуре препарата и его аналогов с выраженной центральной активностью.

Результаты наших экспериментов показали, что N₁ —замещенные пиримидины вызывают сходное с ФТ угнетение нервной системы экспериментальных животных. Нейротропное действие ФТ, очевидно, обусловлено как неизмененным препаратом, так и продуктами его промежуточного метаболизма на пути биотрансформации до 5-ФУ.

Литература

1. Германе С.К., Кименкс А.А. - Эксперим.и клинич.фармакотерапия. Рига, "Зинатне", 1977, 7, 135-139.
2. Hall S.W., Valdivieao M., Benjamin R.S. - Cancer Treat. Rep., 1977, 3, 1495-1498.
3. Myers C.E., Diasio R., Eliot H.M. - Cancer Treat. Rev., 1976, 3, 173-183.

РОЛЬ ИОНОВ Ca^{2+} В МЕХАНИЗМЕ ПРЕСИНАПТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ АМИЗИЛА

С.С.Крылов, Е.В.Семенов

Институт токсикологии Минздрава СССР, г.Ленинград

В механизме действия центральных М-холинолитиков, помимо взаимодействия с постсинаптическими рецепторами, показано их влияние на пресинаптические образования нервных терминалей, что подтверждается массивным высвобождением нейромедиаторов - ацетилхолина и норадреналина [2,6]. Выход нейромедиаторов из пресинаптических хранилищ связывается с изменением содержания ионов Ca^{2+} в этих структурах [9,10]. В литературе имеются указания на то, что центральные М-холинолитики, с одной стороны, могут оказывать кальцийподобное действие на мембраны [3], а с другой - непосредственно вытеснять медиаторы из мест хранения [4]. Значение ионов Ca^{2+} в механизме действия центральных М-холинолитиков остается неясным. Дифацил, аналог амизила, рассматривается в качестве Н-холинолитика и по фармакологическим свойствам этот препарат весьма существенно отличается от амизила [1]. В настоящей работе изучена роль ионов Ca^{2+} и Mg^{2+} , а также соответствующих АТФаз в механизме действия амизила, дифацила и холинимиетика ареколина.

Установлено, что при введении амизила (40 мг/кг) включение ^{45}Ca в синаптосомы, выделенные из головного мозга крыс, через 10 мин повышалось на 10, а 60 на 40%. Дифацил

(40 мг/кг) снижал включение изотопа на 6% через 10 мин и увеличивал его на 22% через 60 мин. Холиномиметик ареколин (2,5 мг/кг) достоверно угнетал включение ^{45}Ca в синапсомы через 10 мин и сохранял эту тенденцию через 60 мин. В настоящее время известно, что процесс высвобождения-хранения нейромедиаторов определяется не только присутствием ионов Ca^{2+} , но и ионов Mg^{2+} (10), которые являются антагонистами по отношению к ионам Ca^{2+} . При определении содержания этих ионов в синапсоме установлено, что под влиянием амизила отношение ионов $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ смещается в сторону увеличения содержания ионов Ca^{2+} . В то же время при действии дифацила и ареколина отношение изменяется в сторону преобладания ионов Mg^{2+} . Следует отметить, что при введении дифацила перераспределение ионов происходит на не устойчивом фоне, в момент увеличения содержания ионов Mg^{2+} и Ca^{2+} в синапсоме, а при ареколине эти изменения касаются только ионов Mg^{2+} . Активность Ca^{2+} и Mg^{2+} -АТФаз мембран синапсом коррелирует с перераспределением ионов в них. Например, при введении амизила повышается активность Ca^{2+} - зависимой АТФазы, а ареколина - Mg^{2+} - зависимой АТФазы. При введении дифацила на фоне некоторого повышения активности Ca^{2+} - АТФазы преобладает активность Mg^{2+} - зависимого фермента.

Данные результаты хорошо согласуются с известными фактами по высвобождению медиаторов из пресинаптических депо при введении амизила [2,6], накоплением ацетилхолина под влиянием ареколина [8] и норадреналина при действии дифацила [5]. В результате проведенных исследований показано участие ионов Ca^{2+} в механизме пресинаптического действия центрального М-холинолитика амизила.

Литература

1. Аничков С.В.-В кн.: Избирательное действие медиаторных средств. Л., Медицина, 1974, с.102.
2. Бандман А.Л., Смирнова Л.В., Софронов Г.А. Бюлл.экспер. биол., 1973, № 7, с.56.

3. Барышников И.И. Труды Военно-медицинской акад.им.С.М.Кирова, 1970, т.190, с.138.
4. Елаев Н.Р., Каррыева М.О., Подосиновикова М.П. фармакол. и токсикол., 1972, № 5, с.632.
5. Елаев Н.Р., Подосиновикова М.П. - Бюлл.экспер.биол.,1973, № 8, с.75.
6. Крылов С.С., Снегирев Е.А. - Бюлл.экспер.биол., 1970, № 9, с.49.
7. Matthews E., Nordmann J. - Mol. Pharm., 1976, v.12, 5, p. 778.
8. Tischer H., Oelssner W. - Acta biol.med.ger., 1967, 18, 3, p.443,
9. Visi E., In: Cholinergic Mechanism, New-York, 1975, p. 199.
10. White T. - J.Neurochem., 1975, v.24, 5, p. 1037.

ЦЕНТРАЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ И ФАРМАКОКИНЕТИКА АДРЕНОБЛОКАТОРОВ ПИРРОКСАНА И БУТИРОКСАНА

С.С.Крылов, А.С.Иванова, С.С.Лосев, Л.Г.Мошkalова
Институт токсикологии Минздрава СССР, Ленинград

Использование в клинической практике двух новых отечественных альфа-адреноблокаторов, производных бета-(пирроксан) и гамма-аминокетонов (бутироксан) позволяет довольно успешно решать проблему лечения ряда заболеваний, преимущественно связанных с патологией адренаргических структур заднего гипоталамуса. Структурно отличаясь только на одну CH_2 -группу, препараты проявляют различную клиническую эффективность, более выраженную у пирроксана (гипертонические кризы; гипоталамические пароксизмы по симпато-адреналовому типу; психоэмоциональный стресс; поздние токсикозы беременности; климактерий у женщин с гипертензией, бессонницей, зудом) или бутироксана (гипоталамические пароксизмы по ваго-

висулярному типу; абстинентный синдром у алкоголиков и наркоманов). Лечение аллергодерматозов (хроническая крапивница, отек Квинке, экзема) не выявило преимуществ в силу "индивидуального сродства" к тому или иному препарату.

Поскольку было выяснено, что бутироксан по силе периферического адреноблокирующего действия превышал пирроксан в 3-5 раз, во столько же уступая ему по предупреждению центральных эффектов никотина (никотиновый тремор), существенным представлялось выяснение отличия между ними в плане центральных эффектов.

Оба препарата в дозах 1-10 мг/кг (в/в у кроликов) не изменяли порога раздражения ядер переднего гипоталамуса, в то время как вдвое и более повышали порог возникновения агрессивно-оборонительной реакции, вызванной стимуляцией ядер заднего гипоталамуса (1-2 мг/кг - бутироксан; 5 мг/кг - пирроксан) с более выраженным и более продолжительным эффектом угнетения у бутироксана. Оба препарата подавляли реакцию самостимуляции крыс по Олдсу и реакцию истинной ярости у кошек, соответственно в меньших дозах при введении бутироксана.

При прямой стимуляции ретикулярной формации среднего мозга в острых опытах на кроликах с электродами, вживленными в различные отделы коры, гиппокампа и миндалин, также отмечалась разница только в дозах. Бутироксан в дозе 1 мг / кг увеличивал время реакции активации, увеличивая при этом пороги раздражения для гиппокампа и миндалин и уменьшая время реакции: дозе 5 мг/кг - резко увеличивал порог раздражения для ретикулярной формации и уменьшал время реакции при значительном увеличении времени реакции для лимбических структур. Пирроксан в дозе 1-2 мг/кг не оказывал влияния на реакцию активации, слабо угнетая ее только в дозе 5 мг/кг и резко увеличивая порог реакции в дозах 8-10 мг/кг. В разных дозах оба препарата синхронизировали биоэлектрическую активность коры у изучаемых структур, устраняя десинхронизирующее действие фенамина (1-2 мг/кг) на ЭЭГ.

Введение пирроксана здоровым людям приводило к усилению альфа-, тета- и бета-активностей и угнетению дельта- и гамма-

активностей, что характерно для положительных эмоций и отсутствует при отрицательных.

Значительную ясность в плане клинических отличий препаратов внесли фармакокинетические характеристики. Оба препарата быстро проникают через тканевые барьеры, обнаруживаясь в значительных количествах уже через 5 минут в плазме крови, мозга, печени и почках, достигая максимума через 15 минут после введения. При исследовании распределения $I4\alpha$ -пирроксана в мозге крыс установлено, что он селективно накапливается в гипоталамусе, даже на фоне общего снижения его в других тканях организма. Повышенное сродство к пирроксану проявляют синаптосомальные и микросомальные субклеточные фракции головного мозга, а также пирроксан, в отличие от бутироксана, оказывается прочно связанным с высокомолекулярными компонентами плазмы.

Весьма вероятно, что указанные отличия между препаратами сказываются в их клинической эффективности, что позволяет отнести бутироксан к транквилизаторам, а пирроксан — к транквилизаторам с нетипичным действием, точнее — к психорегуляторам.

АНТИОКИСЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ

А.О.Кумерова, А.П.Скutelis, П.Г.Гайдялис
Рижский медицинский институт, г.Рига, Вильяусский
университет им. В.Капсукаса, г. Вильяус

Из литературы известно, что некоторые противовоспалительные средства обладают антиокислительными свойствами, которые, по-видимому, имеют связь с противовоспалительной активностью этих соединений.

Полярнографическим методом с использованием кислородного электрода нами изучалась антиокислительная активность некоторых нестероидных противовоспалительных средств (НПС): бутадiona, оксибутирата натрия, салицилата натрия, ацетата салициловой кислоты, салициловой кислоты, 2,3-диоксибензойной

кислоты и 2,3-диацетоксибензойной кислоты. Последние два соединения являются производными салициловой кислоты. Они были синтезированы в Проблемной лаборатории синтеза и изучения лекарств ВГУ. Их противовоспалительные свойства изучались в той же лаборатории и в Институте экспериментальной и клинической медицины АН Лит.ССР. В настоящее время эти соединения внедряются в практику.

На первой стадии эксперимента была установлена антиокислительная активность (АОА) противовоспалительных средств уже широко применяемых в клинической практике. Эти соединения, использованные в концентрации 0,05%, имеют следующую АОА: бутадione-I,85; оксибутират натрия-I,35; салицилат натрия-I,23; ацетат салициловой кислоты-I,09; салициловая кислота-0,8.

При исследовании антиокислительной активности 2,3-диоксибензойной и 2,3-диацетоксибензойной кислоты установлено, что эти соединения обладают сравнительно высоким коэффициентом АОА (табл.). 2,3-диацетоксибензойная кислота, примененная в концентрации 0,01%, ингибирует переокислительный процесс (к АОА I,2). В районе концентраций от 0,01% до 0,02% наблюдается прямая зависимость АОА от применяемой концентрации. При более высоких концентрациях АОА возрастает медленнее.

Таблица

Зависимость АОА от применяемой концентрации
2,3-диоксибензойной и 2,3-диацетоксибензойной
кислоты

Конц. %	А О А	
	2,3-диоксибензойная кислота	2,3-диацетоксибензойная кислота
0,01	I,00	I,20
0,015	I,25	I,40
0,02	I,50	I,70
0,025	I,70	I,85
0,05	I,80	I,90

Таким образом, большинство изученных нами НПС обладают антиокислительной активностью. Наиболее высокая АОА оказалась у новосинтезированного нами соединения – 2,3-диацетоксибензойной кислоты. Все исследованные нами НПС по убывающей антиокислительной активности при концентрации 0,05%, расположились таким образом: 2,3-диацетоксибензойная кислота, бутадиион, 2,3-диоксибензойная кислота, оксибутират натрия, салицилат натрия, ацетат салициловой кислоты, салициловая кислота.

ИЗМЕНЕНИЯ ЛЕГОЧНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ ПРИ ДЕЙСТВИИ ЭТИЛОВОГО АЛКОГОЛЯ

Р.Ю.Лоога, Д.Т.Ривес

Кафедра патологической физиологии Тартуского университета, г.Тарту и кафедра медицины Колорадского университета г.Денвер, США

Вопрос о действии этилового алкоголя (ЭА) на легочное кровообращение мало изучен. Поэтому мы решили провести систематическое исследование данного вопроса на животных.

У наркотизированных (пентобарбитал) и искусственно вентилируемых собак ЭА вводили внутривенно (50%-ный раствор 4 мл на кг веса) или внутривенно (10%-ный, 20%-ный или 40%-ный раствор, вливание). Регистрировали кровяное давление в легочной артерии (P_{pa}), в легочных венах (P_{pv}) и в бедренной артерии (P_a) и определяли периферическое сопротивление легочных сосудов (PVR), минутный объем кровотока (МОК), напряжение кислорода (P_{aO_2}) и углекислого газа (P_{aCO_2}) в артериальной крови, а также pH и концентрация алкоголя (КА) в артериальной крови.

ЭА вызывал существенное повышение P_{pa} и PVR . Другие изученные параметры не изменились. Поэтому мы предполагаем, что повышение PVR и P_{pa} при действии ЭА было обусловлено вазоконстрикцией легочных сосудов. Эта реакция оказалась тем сильнее выраженной, чем выше была КА. КА через 60 мин после внутривенного введения ЭА составляла 200 ± 23 мг%,

при внутривенном введении 40%-го раствора ЭА - 283 ± 34 мг% и при введении 10%-го раствора ЭА - 105 ± 19 мг%. P_{aO_2} был $67 \pm 2,2$ мм рт.ст., P_{aOO_2} - $36 \pm 2,2$ мм рт.ст. и pH - $7,33 \pm 0,01$.

Фармакологическое выключение феноксibenзаминoм иннервации симпатической нервной системы и меклофеноматом синтеза простагландинoв не оказывало влияния на описанную реакцию легочных сосудов. Таким же был результат действия ЭА в условиях выраженной тромбоцитопении, вызванной введением противотромбоцитотической сыворотки. Однако вентиляция легких подопытных животных чистым кислородом выключала реакцию легочных сосудов на ЭА. С другой стороны, при подъеме P_{aO_2} выше 80 мм рт.ст. ЭА прекратил оказывать прессорное действие на легочные сосуды.

Из приведенных данных мы сделали вывод, что прессорное воздействие ЭА на легочные сосуды проявляется лишь в условиях гипоксии. ЭА, по-видимому, обладает способностью усиливать общеизвестную гипоксическую вазоконстрикцию легочных сосудов.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СПЕКТРА ВЫСОКИХ ЧАСТОТ ЭКОГ ВО ВРЕМЯ ДЕЙСТВИЯ α -АМФЕТАМИНА, ФИЗОСТИГМИНА, АТРОПИНА И ТИОПЕНТАЛА

Р.Миляускас, В. Мицкене

Каунасский медицинский институт, г.Каунас

Предлагается методика оценки спектра высоких частот ЭКОГ при помощи узкополосных фильтров (1/3 октавы). Применение именно таких фильтров имеет преимущество перед более широкими, которые отражают, в основном, лишь изменения низких частот диапазона из-за неравенства амплитуд высокочастотных составляющих ЭКОГ (амплитуды уменьшаются от 5 мкВ на частоте 25 Гц до 0,5 мкВ на частоте 400 Гц).

Методика проверена в острых опытах на 7 кураризированных кроликах. Для создания различных функциональных состоя-

ний мозга последовательно вводили d-амфетамин (2 мг/кг), физостигмин (0,3 мг/кг), атропин (5 мг/кг) и тиопентал (около 30 мг/кг). ЭКоГ затылочной области отводили монополярно. Анализ высоких частот ЭКоГ в диапазоне от 25 до 400 Гц проводили набором фильтров (Бриэль и Кьер, I6I5) и анализатором спектра (РФТ-01012). Одновременно регистрировали среднюю частоту экстремумов (СЧЭ) и среднюю амплитуду ЭКоГ.

Анализ результатов показал, что при переходах от одного функционального состояния мозга к другому высокие частоты ЭКоГ примерно от 63 до 200 Гц изменяются в большинстве случаев в тех же направлениях, как и в СЧЭ (оценка более высоких частот затруднена из-за приближения к уровню шумов). Некоторые несоответствия между динамикой СЧЭ и высокими частотами объяснимы вкладом низких частот ЭКоГ в показания детектора экстремумов. Во время действия физостигмина предлагаемая методика оказалась более чувствительной, чем учет СЧЭ: повышение высоких частот было ярче и с очевидным максимумом в полосе с центральной частотой 125 Гц ($P < 0,05$ по отношению к соседним полосам — 100 и 160 Гц). При действии других нейротропных веществ максимумов на отдельных частотах не отмечено.

Таким образом, предлагаемая методика оправдала себя в эксперименте. Узость применяемых фильтров положительно сказывается на отношении сигнал-шум.

О КОРРЕЛЯЦИИ МЕЖДУ СОДЕРЖАНИЕМ БИОГЕННЫХ МОНОАМИНОВ МОЗГА И ПОВЕДЕНИЕМ, ВЫЗВАННЫМ С-КОНЦЕВЫМИ ТРИПЕПТИДАМИ ГОРМОНОВ

Р.К.Муценiece, Ш.В.Свирскис, В.Е.Клуша
Институт органического синтеза АН Латв.ССР, г.Рига

С целью выявления роли отдельных нейромедиаторных систем в определении поведенческих реакций, индуцированных внутривенным введением С-концевых трипептидов гормонов, применен подход комплексного исследования поведенческих и биохимических изменений. Разработана специальная карта поведенческих реакций [I], в которой отражается количество,

характер и динамика отдельных поведенческих реакций у животного. Декапитация данного экспериментального животного в любой момент более выраженных поведенческих реакций и последующее спектрофлуориметрическое определение содержания биогенных моноаминов (БМ) и их метаболитов в мозге [2-4] дает представление о состоянии синтеза, метаболизма и оборота БМ в данный период эксперимента.

Исследованы С-концевые трипептиды гастрина (МФ), субстанции Р (ГЛМ), окситоцина (МИФ) и лилиберина (АЛГ). Для сравнения изучен гипоталамический гормон тиролиберин (ТРГ), также являющийся трипептидом, а также разные парные сочетания пептидов.

Полученные данные свидетельствуют о том, что трипептиды действуют как нейромодуляторы моноаминергических процессов мозга, но в зависимости от аминокислотной последовательности по-разному влияют на поведение и содержание БМ.

Однако нормализация поведения (сходная с контролем), обнаруженная при сочетании некоторых пептидов (например, МФ+ТРГ, МФ+МИФ), сопровождается нормализацией показателей синтеза и оборота дофамина. Тенденция к усилению оборота дофамина и серотонина обнаружена при сочетаниях пептидов ГЛМ+МФ и МИФ+ТРГ.

Литература

1. Свирский Ш.В. - В кн.: Синтез и исследование биологически активных соединений, Рига, 1978, 74.
2. Curvon G., Green A.R. - Brit. J. Pharmacol., 1970, v. 170, p. 445-448.
3. Schellenberger M.K., Gordon I.H. - Analyt. Biochem., 1971, v. 39, p. 356-372.
4. Spano P.F., Neff N.H. - Ibid., 1971, v. 42, p. 113-118.

ГОДОВАЯ ДИНАМИКА СОДЕРЖАНИЯ МОНОАМИНОВ В МОЗГЕ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

М.Я.Оттер

Научно-исследовательский институт общей и молекулярной патологии Тартуского университета, г.Тарту

Биогенные амины, как нейромедиаторы и тканевые гормоны, оказывают исключительно широкое влияние на самые различные биологические процессы. Неleast также, что действие многих психотропных веществ осуществляется через изменения в метаболизме катехол- и индоламинов. В последние годы в связи с развитием хронобиологии, все больше внимания уделяют суточному ритму их содержания в животных организмах и прикладному значению этого в практике. Наряду с этим относительно мало изучают длительные ритмы, в частности сезонные, метаболизма моноаминов.

В нашем распоряжении оказались данные серийных опытов (1972-1978 гг) для изучения специальных вопросов психофармакологии, в ходе которых определялись моноамины в мозге крыс. В этих исследованиях контрольные опыты с интактными животными отражают норму содержания аминов. При обработке материала отмечалось варьирование данных в течение года, хотя за все время условия содержания и питания животных существенно не изменялись. Определение содержания биогенных аминов проводилось по единой спектрофотометрической методике в одно и то же время дня (около 10 часов утра). В единых месяцах всех годов варьирование повторялось одинаково и оказалось, что эти вариации отражают сезонные колебания содержания моноаминов. Накопившиеся ранее данные были дополнены систематическими опытами в течение 1977 - 1980 гг. на белых крысах и в течение 1979 года на белых мышах. За весь период исследования проанализировано свыше 450 животных. Опыты проводились 2 раза в месяц в определенные дни. В группе было по 5 мышей и крыс. Определялось содержание норадреналина (НА), дофамина (ДА) и его метаболита гомованилиновой кислоты (ГВК), серотонина (5-ОТ) и его метаболита 5-оксииндолуксусной кислоты (5-ОИУК) в целом мозге

мышей и в различных частях мозга крыс. Катеcholаминны определены в переднем и медуллярном мозге, индоламинны — в переднем мозге и в стволе мозга. Сразу после декапитации у животных извлекали мозг, замораживали, делили на исследуемые части, взвешивали и через 30 минут гомогенизировали. Моноамины определяли спектрофотометрическими методами и содержание аминов высчитывали в микрограммах на 1 грамм сырого веса ткани мозга.

Среднее годовое содержание НА, ДА и ГВК, а также 5-ОТ за весь период практически одинаковое. Зато в течение года содержание аминов существенно изменяется, при этом изменения в исследуемых частях мозга однонаправлены. Содержание ДА в мозге белых крыс в зимние и зимне-весенние месяцы (январь — май) выше годового среднего. Повышение содержания НА наблюдается в весенние месяцы (апрель — июнь). Метаболизм дофамина ускоряется в летние месяцы, о чем говорит истощение запасов ДА (минимальное его содержание), сравнительно стабильное содержание НА и самое высокое содержание ГВК. Особенно выраженные эти изменения в медуллярном мозге.

Среднее годовое содержание 5-ОТ как в опытный период, так и в предыдущие годы практически одинаковое в переднем мозге и в стволе мозга. В течение года содержание 5-ОТ в переднем мозге существенно изменяется в летние месяцы (май, июнь и июль), но и в декабре его среднее содержание выше средних данных других месяцев. Содержание же основного метаболита серотонина 5-ОИУК варьируется недостоверно. Некоторое повышение 5-ОИУК наблюдается лишь в декабре. В стволе мозга в летние месяцы (май — июль) содержание 5-ОТ и 5-ОИУК превышало на 104 и 34% соответственно концентрацию этих веществ в остальные месяцы года.

Систематические определения содержания катеchol- и индоламиннов в целом мозге мышей проводились сравнительно в короткий срок — в течение одного года. В основных чертах изменения содержания аминов повторяют описанные в мозге крыс, но отмечаются и некоторые различия.

Содержание 5-ОТ в целом мозге мышей начинает увеличиваться уже в апреле месяце и остается на высоком уровне до ав-

густа. Другое повышение наблюдается в декабре, как и у крыс. Повышение метаболизма серотонина предшествует повышению его содержания в декабре, а именно в ноябре наблюдается самое высокое содержание 5-ОИУК.

В содержании ДА отмечается один пик, как у крыс, в весенние месяцы (апрель), а другой в ноябре-декабре. Метаболизм дофамина ускоряется и у мышей летом в июле, но сопровождается и весенний пик ДА.

Содержание норадреналина у мышей имеет тоже два повышения. Один из них падает, как и в мозге крыс, на весенние месяцы, особенно на май и июнь, но в октябре месяце имеется еще одно повышение содержания НА в целом мозге мышей.

Наши данные хорошо согласуются с общеизвестным фактом активации обменных процессов вообще и, в частности у грызунов, в весеннее время года. Наблюдается некоторый параллелизм с сезонными изменениями активности функций, связанных с моноаминергическими системами мозга. Например, возбудимость мозга повышается весной и ранним летом, то же самое наблюдается и в отношении светочувствительности глаз людей, активности половых желез разных видов животных. Также отмечается параллелизм между этими изменениями и сезонными колебаниями в эффективности некоторых лекарств, например, снотворных, кардиоваскулярных и т.д.

Можно предположить, что сезонные изменения активности моноаминергических систем мозга лежат в основе вышеописанных явлений. Это согласуется с наблюдением, что наиболее выраженные сезонные колебания содержания и скорости метаболизма катехоламинов проявляются именно в межучточном мозге, в центре вегетативных регуляций организма.

ИЗМЕНЕНИЯ РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КРОВИ ПРИ ОСТРОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ЭТИЛОВЫМ СПИРТОМ

К.Л. Паю

Кафедра патологической физиологии Тарту-
ского университета, г. Тарту

Острое действие этилового алкоголя (ЭА) вызывает значительные расстройства микроциркуляции у человека и подопытных животных [4] . Однако роль изменений реологических свойств крови (РСК) в патофизиологических механизмах данных расстройств до последнего времени почти не изучена. Поэтому мы решили систематически изучить данный вопрос на животных.

15-ти собакам вводили в желудок 40%-ный раствор ЭА с расчетом 4 г или 2 г спирта на кг веса. Кровь брали после введения ЭА. Проводились также опыты *in vitro* . Методом ротационной вискозиметрии определяли вязкость крови, плазмы крови и эритроцитов, предел текучести крови, коэффициент агрегации эритроцитов и свертывание крови. Последнее было также определено путем электрокоагулографии. Кроме того, определяли и способность эритроцитов к агрегации [1] и их электрофоретическую подвижность [2] и показатель гематокрита крови. Далее регистрировали агрегационные свойства тромбоцитов [3] . Установили также содержание алкоголя в крови.

В результате наших исследований выявилось, что при воздействии ЭА в дозе 4 г на кг веса наблюдается повышение ВК, внутренней вязкости эритроцитов, предела текучести крови, агрегации эритроцитов и гематокрита. В то же время электрофоретическая подвижность эритроцитов и способность тромбоцитов к агрегации уменьшились. Характерное время свертывания укорачивалось, а вязкость искусственного тромба в вискозиметре увеличивалась. Вязкость плазмы крови не показала существенных изменений.

Описанные изменения были более выражены в 4-м часу после введения ЭА (содержание ЭА в крови $4,22 \pm 0,11\%$). Однако даже через 24 часа после введения ЭА исходные величины полностью не восстановились. При дозе ЭА 2 г на кг веса рас -

смаатриваемые изменения были менее выражены. С прибавлением ЭА к нормальной крови *in vitro* до концентрации 4% наблюдались также повышение ВК, предела текучести крови и коэффициента агрегации эритроцитов и понижение электрофоретической подвижности эритроцитов и агрегационных свойств тромбоцитов. Однако гематокрит в данных условиях не изменился.

Полученные данные показывают, что вышеописанные изменения РСК могут быть обусловлены, с одной стороны, прямым воздействием ЭА на кровь, а с другой стороны, действием ЭА на обменные процессы организма. Так, увеличение основного показателя реологических свойств крови — ВК — вызвано, по-видимому, усилением агрегации эритроцитов, повышением гематокрита и внутренней вязкости эритроцитов и усилением процессов свертывания крови. Большое значение в механизмах увеличения агрегации эритроцитов могут иметь установленные нами понижение поверхностного электрического заряда эритроцитов и повышение гематокрита. Последнее, по всей вероятности, связано с изменением водно-солевого обмена и мобилизацией эритроцитов из депо органов.

Таким образом, острая интоксикация организма ЭА вызывает значительные изменения РСК, которые, безусловно, имеют существенное значение в механизмах расстройств микроциркуляции. Полученные данные в большой мере вскрывают патогенез сердечно-сосудистых расстройств, наблюдаемых при алкоголизме.

Литература

1. Ашкинази И.Я. — Бюлл.экспер.биол., 1972, т.82, № 7, с.27.
2. Харамоненко С.С. — В сб.: Вопросы биофизики, биохимии и патологии эритроцитов. Красноярск, 1960, с.447.
3. Born G.V.R. — Nature, 1962, v.194, p. 927.
4. Moskow H., Pennington R., Knisely M. — Microvasc. Res., 1968. v.1, p.174.

ПСИХОТРОПНОЕ ДЕЙСТВИЕ КЛОФЕЛИНА И ИЗОГЛАУКОНА ПРИ ИХ ПРИМЕНЕНИИ В ВИДЕ ГЛАЗНЫХ КАПЕЛЬ

И.В.Пурвиньш, В.Д.Микажан, Я.Я.Шустер, М.Я.Мелзобс,
С.П.Пурвиня, Я.Я.Балткайс, Г.Р.Дамбите

Рижский медицинский институт, г.Рига

В настоящее время для лечения больных глаукомой широко применяются адренергические средства, в частности производные имидазолина — изоглаукон и его аналог клофелин, которые наряду с гипотензивным действием часто вызывают такие побочные эффекты, как сонливость, слабость, усталость [3].

Настоящее исследование преследует цель дать объективную характеристику действия этих препаратов на психомоторные функции здоровых людей при типичном для офтальмологической практики местном их применении. Для оценки психотропного действия изучаемых препаратов при помощи двойного слепого метода использовали корректурный и координационный тесты [1,2].

Проведенное на 222 здоровых испытуемых исследование показало, что однократная инстилляция в глаз 0,125%, 0,25% и 0,5%-ных растворов клофелина и изоглаукона вызывает существенные субъективные изменения: сонливость, слабость, головокружение, сухость во рту. Показатели корректурного теста — коэффициент точности и коэффициент полезного труда у испытуемых, получавших изучаемые препараты, изменялись аналогично с показателями, определенными для контрольной группы, т.е. при повторном проведении исследования повысились оба показателя. Под влиянием производных имидазолина улучшились показатели координационного теста, чего не наблюдалось у людей контрольной группы.

Сопоставление полученных результатов, характеризующих субъективные и объективные изменения, возникающие под влиянием изучаемых препаратов, показало, что между ними нет прямой взаимосвязи. Указанные препараты, применяемые в виде глазных капель, существенно не влияют на психотропные функции человека при проведении кратковременных нагрузок.

Благодаря успокаивающему действию, они даже улучшают некоторые показатели, характеризующие координацию движений.

Литература

1. Балткайс Я.Я. Сравнительная фармакологическая характеристика трансамина, пиридрола и фенамина. Дисс.канд. наук, Рига, 1965, с.262.
2. Балкайс Я.Я., Мелзобс М.Я., Шустер Я.Я., Цурвильш И.В. Устройство для определения координационной способности у людей. Рац.предложен.по РМИ от 27.03.79 за № I2I6.
3. Машковский М.О., Медведев Б.А., Эрина Е.В., Бунина А.Я., Ермакова В.М. - "Клиническая медицина", 1979, т.57, №1, с.31.

ВЛИЯНИЕ 2-КАРБАМОИЛАЗИРИДИНА НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

А.В.Ранк, В.А.Фатеев, З.Р.Фреймане, М.Я. Мелзобс

Рижский медицинский институт, г. Рига

2-Карбамоилазиридин (КТ-2), синтезированный в Институте органического синтеза АН Латв.ССР, является новым соединением с противоопухолевой активностью и иммуностимулирующим действием.

В опытах на белых крысах, белых мышах и кроликах было изучено влияние соединения КТ-2 на центральную нервную систему.

У крыс при однократном внутрибрюшинном введении данное соединение в дозе 300 мг/кг ($1/8$ от LD_{50}) не оказывало существенного влияния на условную реакцию активного избегания (УРАИ) темноты в челночной камере. В более высоких дозах оно угнетало УРАИ крыс в челночной камере с последующим восстановлением реакции.

Введение изучавшегося вещества в дозе 100 мг/кг ($1/30$ от LD_{50}) не оказывало существенного влияния на продолжительность гексеналового наркоза у мышей, а введение его в дозе

500 мг/кг (1/6 от LD_{50}) увеличивало продолжительность гексеналового наркоза в 2,9 раза.

При изучении острой и хронической токсичности соединения КТ-2 установлено, что в больших дозах оно вызывает седативный эффект, а в токсических - нарушение координации движений, дрожание головы и конечностей, уменьшение тонуса мускулатуры подопытных животных.

В дозах, соответствующих терапевтическим, исследуемое соединение не оказывало существенного влияния на электрокортикограмму, а в дозе 300 мг/кг в отдельных случаях изменяло биоэлектрическую активность коры головного мозга кролика.

В дозах 30-600 мг/кг соединение КТ-2 не влияло на двигательную активность мышей, а в больших дозах вызывало ее угнетение.

Введение исследуемого соединения в хроническом опыте крысам (100 мг/кг, в/б) и кроликам (30 мг/кг, в/в) в течение 30 дней не оказывало существенного влияния на температуру тела этих животных. В токсических дозах это соединение оказывало гипотермическое действие.

ДЕЙСТВИЕ НАЯКСИНА НА МОНОАМИНЕРГИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ МОЗГА

О.Л.Раявэз, Т.Х.Хинрикус, М.Я.Оттер

Кафедра фармакологии, кафедра фармации и НИИОМП Тартуского университета, г. Тарту

В последние годы увеличивается число фармакологически активных препаратов пептидной структуры. Наяксин является препаратом нейротоксинов яда среднеазиатской кобры (*Naja naja oxiana* L.). Как известно, нейротоксины ядов змей элапидов имеют полипептидную структуру и оказывают действие на различные функции центральной нервной системы. В предыдущих исследованиях показано, что наяксин оказывает болеутоляющее, противосудорожное, нейролептическое и др. действия, которые носят центральный характер. Разнообразие эффектов полипептидного препарата наяксина указывает на воз-

возможность его действия через различные нейромедиаторные системы центральной нервной системы, что может выражаться и в действии на уровень моноаминов в мозгу.

Целью настоящей работы было изучить действие **нааяксина** на дофаминергические и серотонинергические системы мозга у экспериментальных животных.

Опыты проводились на взрослых кроликах и белых крысах обоего пола. **Наяксин** вводили в дозе 0,2 мл/кг в/в кроликам однократно или повторно (1 раз в день в течение 8 дней). Через час после инъекции препарата животных забивали и определяли содержание **дофамина (ДА)**, **норадреналина (НА)** и **гомованилиновой кислоты (ГВК)** в коре головного мозга, в межучасточном мозге с помощью флуоресцентного спектрофотометра фирмы "Хитачи". Белым крысам **нааяксин** вводили внутривенно однократно в дозах 0,25 и 0,75 мг/кг за 1 час до декапитации животных. **Катехоламины (ДА, НА, ГВК)** **серотонин (5-ОТ)** и **5-оксидолуксусную кислоту (5-ОИУК)** определяли в переднем (ПМ) и межучасточном мозге (ММ). Контролем служили одинаковые группы подопытных животных, которым вместо **нааяксина** вводили физиологический раствор. Статистический анализ проводили по методу Стьюдента. Выяснилось, что однократное введение **нааяксина** в/в кроликам не оказывает заметного влияния на содержание **катехоламинов** в мозге. При хроническом введении **нааяксина** повышает содержание **НА** в гипоталамусе. Введение **нааяксина** в/в белым крысам привело к повышению содержания **НА** в межучасточном мозге и **ДА** в ПМ. Содержание **ДА**, а также **5-ОИУК** в ММ при дозе 0,25 мл/кг уменьшаются. Некоторое уменьшение **ГВК** и **5-ОИУК** наблюдаются в ММ также при дозе 0,75 мл/кг

Из результатов опытов видно, что **нааяксин** оказывает заметное действие на содержание биогенных аминов мозга животных. Можно полагать, что в нейролептическом эффекте определенную роль играет действие **нааяксина** на дофаминергическую систему и в болеутоляющем эффекте - на серотонинергические системы, а также на адренергическую систему, особенно при хроническом введении **нааяксина**.

Таблица I

Влияние нааяксина в дозе 0,25 и 0,75 мл/кг на содержание
кatechol- и индоламинов в разных частях мозга белых крыс
(в мкг на 1 г ткани мозга, $M \pm m$)

Вещество	Число крыс	Часть мозга	НА	ДА	ГВК	5-ОТ	5-ОИУК
Контроль:		ПМ	0,33 \pm 0,03	1,14 \pm 0,09	0,22 \pm 0,02	0,58 \pm 0,05	0,49 \pm 0,04
Физиологиче- ский раствор	24	ММ	0,49 \pm 0,04	0,44 \pm 0,04	0,39 \pm 0,03	0,86 \pm 0,08	1,18 \pm 0,10
Нааяксин 0,25 мл/кг	24	ПМ	0,33 \pm 0,03	1,59 \pm 0,15	0,21 \pm 0,02	0,42 \pm 0,04	0,31 \pm 0,03 *
		ММ	0,67 \pm 0,07	0,31 \pm 0,02	0,14 \pm 0,01	0,95 \pm 0,10	0,77 \pm 0,07 *
Нааяксин 0,75 мл/кг	24	ПМ	0,36 \pm 0,03	1,70 \pm 0,15 *	0,31 \pm 0,03	0,42 \pm 0,04	0,48 \pm 0,04
		ММ	0,95 \pm 0,10 *	0,49 \pm 0,04	0,30 \pm 0,03	0,88 \pm 0,08	1,01 \pm 0,09

Таблица 2

Влияние нааяксина в дозе 0,2 мл/кг на содержание катехоламинов в разных частях мозга кролика (в мкг на 1 г ткани мозга) $M \pm m$ при однократном и хроническом введении

Вещество	Число кроликов	Часть мозга	НА	ДА	ГВК
Контроль:	8	Кора гол.мозга	$0,16 \pm 0,01$	$0,06 \pm 0,01$	$0,35 \pm 0,02$
Физиологический раствор		четверохолмие	$0,20 \pm 0,01$	$0,07 \pm 0,01$	$0,24 \pm 0,02$ *
		Гипоталамус	$0,38 \pm 0,04$	$0,18 \pm 0,01$	$0,96 \pm 0,10$
Нааяксин однократно	8	Кора гол.мозга	$0,14 \pm 0,01$	$0,06 \pm 0,01$	$0,12 \pm 0,01$ *
		четверохолмие	$0,14 \pm 0,01$ *	$0,09 \pm 0,01$	$0,38 \pm 0,03$
		Гипоталамус	$0,33 \pm 0,03$	$0,24 \pm 0,02$ *	$1,13 \pm 0,10$
Нааяксин хронически (1 раз в день в течение 8 дней)	8	Кора гол.мозга	$0,20 \pm 0,01$	$0,10 \pm 0,01$	$0,29 \pm 0,02$
		четверохолмие	$0,29 \pm 0,02$	$0,11 \pm 0,01$	$0,44 \pm 0,03$ *
		Гипоталамус	$0,78 \pm 0,05$ *	$0,18 \pm 0,01$	$0,90 \pm 0,10$

Примечание: * Различие статистически достоверно по отношению к контролю при $P < 0,05$.

ВЛИЯНИЕ ОДНОКРАТНОГО И ПОВТОРНОГО ВВЕДЕНИЯ ТРИЦИКЛИЧЕСКИХ АНТИДЕПРЕССАНТОВ НА ЦЕНТРАЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ КЛОНИДИНА

В.А.Фатеев, Я.Я. Балткайс
Рижский медицинский институт, г.Рига

В основе терапевтического действия трициклических антидепрессантов (ТАД) лежит их способность блокировать обратный захват катехоламинов и серотонина [1]. Однако хорошо известно, что этот эффект ТАД развивается быстро, в то время, как их тимолептическое действие выявляется лишь при достаточно продолжительном применении [2]. Поскольку блокада обратного захвата, вызываемая ТАД, может изменять течение моноаминергических и, в частности адренергических процессов, было целесообразно изучить влияние однократного и повторного введения ТАД на центральное действие известного стимулятора адренорецепторов — клонидина.

Опыты проведены на белых мышах-самцах. С помощью автоматизированного устройства у животных в течение 5 минут регистрировали число вставаний на задние лапы (ВЗЛ), а также число обследованных отверстий (ОО), просверленных в полу экспериментальной камеры. Клонидин вводили через 15 минут после инъекции ТАД, регистрацию поведения животных начинали спустя 30 минут после введения клонидина. Значения средних величин ВЗЛ и ОО сравнивали с помощью критерия t . В отдельной серии опытов эффект клонидина изучали у животных, получавших ТАД (10 мг/кг ежедневно) в течение двух недель.

Установлено, что клонидин уже в дозе 0,05 мг/кг снижал число ВЗЛ, а в дозе 0,1 мг/кг достоверно уменьшал оба показателя двигательной-ориентировочной реакции. Однократное введение имипрамина и amitriptilina в дозе 10 мг/кг приводило к достоверному снижению числа ВЗЛ. Предварительное введение мышам этих антидепрессантов в значительной степени усиливало угнетающее действие клонидина на поведение животных.

После повторного введения ТАД ни имипрамин, ни amitriptilin не влияли на центральное действие клонидина. Поскольку угнетающее действие клонидина на поведение животных об-

ясняют его способностью активировать пресинаптические рецепторы в ЦНС [5], на основании полученных данных и результатов других исследователей [3,4] можно предположить, что длительное введение ТАД приводит к снижению чувствительности этих рецепторов в ответ на действие агониста. Это снижение чувствительности пресинаптических рецепторов, активируемых моноаминами, может играть важную роль в механизме терапевтического действия ТАД.

Литература

1. Лапин И.П. Антидепрессанты. Итоги науки. М., 1972.
2. Bennet D. Lancet, 1961, 187. 1287.
3. Delini-Stuba A., Naunyn-Schmiedegerg'a Arch. Pharmacol., 1978, 302, Suppl. 57.
4. Pugsley T.A. and Lippmann W. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 1979, 308. 239.
5. Strömbom. U. J. Neural Transmis., 1975, 37, 229.

ПОТЕНЦИРОВАНИЕ НЕЙРОТРОПНОЙ АКТИВНОСТИ КСИКАИНА ВОДОРАСТВОРИМЫМИ ПОЛИМЕРАМИ

Я.Я.Шустерс, С.К.Янковскис, А.П.Скутелис,
В.Д.Микажан, И.В.Пурвиньш

Рижский медицинский институт, г.Рига

Проведенные нами ранее исследования в опытах на морских свинках показали, что прибавление карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ) или поливинилового спирта (ПВС) к водным растворам новокаина повышало относительную местноанестезирующую (инфильтрационную) активность, соответственно, в 1,9 и 1,7 раза. Существенного продления действия при этом не отметили. Прибавление КМЦ несколько снизило острую токсичность новокаина при внутрибрюшинном пути введения, прибавление же ПВС влияния не оказало. Относительная ширина анестезирующего

действия увеличилась, соответственно, в 2,2 и 1,8 раза [3, 4,6] .

Полимерные производные новокаина на основе модификатов КМЦ и ПВС, особенно целновокаин [1,2,3,5,7], значительно превосходили новокаин и его смесей с КМЦ и ПВС по этим показателям.

В Институте химии древесины АН Латв.ССР были приготовлены смеси ксикаина с КМЦ и ПВС, а также полимерные производные ксикаина на основе модификатов КМЦ (поликсикаин №1) и ПВС (поликсикаин № 2 и поликсикаин № 3). Данные, полученные при их фармакологическом исследовании, представлены в таблице.

Таблица

Фармакологическая характеристика препарата ксикаина

Название препаратов	Инфильтрационная анестезия		Острая токсичность ДЛ ₅₀ мг/кг	Относит. широта анестез. действия
	ЭК ₅₀ мм/л	относит. актив- ность		
Ксикаин	0,30	1,0	120(112+128)	1,0
Ксикаин + КМЦ	0,29	1,0	112(99+127)	1,0
Ксикаин + ПВС	0,26	1,2	130(119+142)	1,3
Поликсикаин № 1	0,093	3,2	135(127+143)	3,6
Поликсикаин № 2	0,057	5,3	125(114+133)	5,5
Поликсикаин № 3	0,170	1,8	130(124+136)	1,9

Как следует из этих данных, прибавление КМЦ и ПВС к водным растворам ксикаина существенно не изменило ни местноанестезирующую активность, ни острую токсичность. Полимерные производные ксикаина значительно превосходили ксикаин и его смеси с КМЦ и ПВС как по показателям местноанестезирующего действия и острой токсичности, так и по широте анестезирующего действия. Инфильтрационная анестезия в зависимости от концентрации ксикаина была в 1,5-2,5 раза длительнее.

Таким образом, эта серия опытов подтвердила возможность использования водорастворимых модификатов КМЦ и ПВС для по-

тенцирования местноанестезирующего действия и снижения токсичности ксикаина.

Литература

1. Шустер Я.Я., Калниньш А.Я., Кашкина Н.А., Пормале М. Я., Микажан В.Д., Пурвиньш И.В., Скутелис А.П. Изв.АН Латв. ССР, 1973, № I, с.115.
2. Шустер Я.Я., Калниньш А.Я., Кашкина Н.А., Пормале М. Я., Микажан В.Д., Скутелис А.П. Изв.АН Латв.ССР, 1973, № 5, с.116.
3. Шустер Я.Я., Микажан В.Д., Пурвиньш И.В., Скутелис А.П., Кашкина Н.А., Пормале М.Я. - В сб.: Матер.докл.17-й научн. сес. Рижского мед.ин-та, Рига, 1970, с.227.
4. Шустер Я.Я., Микажан В.Д., Пурвиньш И.В., Скутелис А.П., Янковскис С.К., Балткайс Я.Я., Аленичева Е.А., Кашкина Н.А., Пормале М.Я. - В сб.: Современ.пробл.фармакологии, Киев, 1971, с.308.
5. Шустер Я.Я., Микажан В.Д., Скутелис А.П., Веселов И.А., Пурвиньш И.В. - В сб. Фармакология - здравоохранению, Л., 1976, с.230.
6. Шустер Я.Я., Микажан В.Д., Скутелис А.П., Янковскис С.К., Кашкина Н.А., Пормале М.Я. - В сб.: Вопр. Фармакологии нейротр.средств, Рига, 1971, с.214; с.221.
7. Шустер Я.Я., Микажан В.Д. - Фармакол.и токсикол., 1977, т.40, № 5, с.535.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МИНИ ЭВМ "ИСКРА 1256" ДЛЯ РЕШЕНИЯ ЗАДАЧ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

М.Л.Эренштейн, Ю.И.Индулен, И.А.Веселов, В.Д.Микашан

Латвийский НИИ кардиологии, г.Рига

Для расчета констант, характеризующих связывание нейротропных соединений с рецепторами, используют технику получения как кумулятивных кривых концентрация-эффект (КККЭ), так и просто кривых концентрация-эффект (ККЭ). Методика позволяет получить в течение дня 1-30 кривых на одном препарате. Это, а также использование многоканальной аппаратуры, свидетельствует о необходимости машинной обработки результатов. Для решения этой задачи в ЛНИИ кардиологии впервые используется первая отечественная мини ЭВМ "Искра 1256". Процесс обработки экспериментальных данных включает три независимых этапа:

1. Накопление и запись результатов эксперимента на магнитную ленту (МЛ).
2. Стандартизация полученных данных и статистическая обработка.
3. Расчет характеристик модели процесса связывания биологически активных веществ с рецепторами.

"Искра 1256" состоит из процессора со встроенным накопителем на МЛ, имеет блок отображения алфавитно - цифровой информации, блок клавиатуры и устройство печати. В системе имеется интерпретатор входного языка. Разработанное программное обеспечение состоит из: а) управляющей программы; б) программы записи информации на МЛ; в) программы стандартизации и статистической обработки.

Эксперимент по получению ККЭ или КККЭ проводится по плану: определяется ККЭ, используемого в качестве стандарта ККЭ-С1, затем ККЭ исследуемого вещества-ККЭ-В, после чего снова определяется ККЭ стандарта-ККЭ-С2. Этот набор ККЭ образует "блок". В результате экспериментов получается множество таких блоков, которые и обрабатывают. ККЭ представ-

ляет собой множество значений эффекта, полученного при различных концентрациях C_1, C_2, \dots, C_m . Значения эффекта на ККЭ-С1 обозначаем A_{1i} , на ККЭ-С2 - A_{2i} , на ККЭ-В- i , где $i = 1, 2, \dots, m$.

С помощью программы записи информация выводится на МД и печатающее устройство. На МД выводятся следующие данные: вид животного, название органа, название вещества - стандарта, название исследуемого вещества, значения исследуемой концентрации C_i . Затем для каждого блока выводятся: дата получения блока, номер животного, значения A_{1i} для ККЭ-С1, значения A_{2i} для ККЭ-С2 значения B_i для ККЭ-В, $i = 1, 2, \dots, m$. Блоки записываются на МД последовательно друг за другом.

Вторая программа реализует следующий алгоритм. На первом этапе производится стандартизация результатов эксперимента. Для этого при каждом значении концентрации определяется среднее A_i из двух значений эффекта стандарта A_{1i} и A_{2i} в полученном ряду значений A_1, A_2, \dots, A_m находится максимальное значение эффекта $A_{\max} = \max A_i$, которое принимается за 100%. После этого значения эффекта в усредненной ККЭ стандарта и в ККЭ-В пересчитываются относительно величины A_{\max} . Подобная стандартизация осуществляется для всех блоков. Число блоков обозначим через N . После проведения стандартизации во всех блоках производятся вычисления статистических показателей: а) среднего значения; б) среднеквадратического отклонения и ошибки среднего значения; в) доверительных интервалов для среднего значения. Рассчитав указанные показатели, необходимо сравнить полученные усредненные ККЭ стандарта и ККЭ-В. Для этой цели используется Т-критерий. Программа выводит на печать вычисленные статистические характеристики для обеих кривых и значения Т-критерия, вычисленные для всех исследуемых концентраций. Применение Т-критерия позволяет делать статистически обоснованный вывод о "сходстве" действия вещества, выбранного в качестве стандарта, и исследуемого вещества на изолированный препарат.

МИКРОИОНОТОРЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ДЕЙСТВИЯ АНГИОТЕНЗИНА-ІІ НА ХИМИЧЕСКУЮ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К НОРАДРЕНАЛИНУ НЕЙРОНОВ МЕДИАЛЬНОГО ГИПОТАЛАМУСА КРЫСЫ

Е.А.Юматов, Е.В.Быкова

НИИ нормальной физиологии им.П.К.Анохина АМН СССР,
Москва

Известно, что в центральной нейрoхимической организации отрицательных эмоциональных состояний важная роль принадлежит холинергическим, норадренергическим и серотонинергическим нейромедиаторным механизмам [1,2] .

В проведенных нами экспериментах было показано, что при отрицательных эмоциональных реакциях, вызванных электрокожным раздражением и электрической стимуляцией вентромедиального гипоталамуса (ВМГ), возникают изменения химической чувствительности нейронов эмоциогенных зон мозга - ВМГ и ретикулярной формации среднего мозга (РФСМ) к норадреналину, серотонину и ацетилхолину [4] . Эти данные позволили высказать положение о том, что избирательные перестройки химической чувствительности нейронов эмоциогенных зон мозга могут представлять собой нейрoхимическую основу для формирования отрицательных эмоциональных реакций [5] . Вместе с тем особый интерес представляет участие эндогенных нейропептидов в нейрoхимических механизмах формирования эмоциональных реакций. В частности, известно, что такой пептид, как ангиотензин- ІІ (АТ), обеспечивает вазоконстрикцию и тем самым участвует в регуляции артериального давления при эмоциональных реакциях и оказывает прямое действие на центральные нейроны [4,6] . В связи с этим возник вопрос в какой мере изменения химической чувствительности, наблюдаемые нами при отрицательных эмоциональных реакциях у нейронов эмоциогенных зон мозга, опосредованы прямым влиянием АТ.

С этой целью проведено исследование на 27 нейронах медиального гипоталамуса ненаркотизированных крыс по следующей программе: первоначально тестировалась химическая чувствительность каждого нейрона к АТ норадреналину (НА), а затем изучалась химическая чувствительность к НА на фоне

действия АТ при совместной микроионофоретической аппликации указанных биологически активных веществ.

Исследования химической чувствительности к НА на фоне микроионофоретической аппликации АТ выявили следующие закономерности. Так, у 22 нейронов не изменился характер ответных реакций при совместной микроионофоретической аппликации АТ и НА. У 5 нейронов (18,5%) совместная аппликация АТ и НА вызвала качественно отличные реакции по сравнению с ответными реакциями при раздельном подведении АТ и НА. В частности, у 3 нейронов нами наблюдались исчезновения реакции к НА при аппликации его на фоне АТ. У одного нейрона произошла смена реакции возбуждения, которую вызывали АТ и НА при раздельном подведении, на фазную реакцию при совместной их аппликации. Один нейрон, отвечавший на НА фазной реакцией и не реагировавший на АТ, при совместной аппликации биологически активных веществ продемонстрировал тормозную реакцию.

Сопоставляя результаты этих опытов с данными проведенных исследований хеморецепторных свойств нейронов при отрицательных эмоциональных реакциях, можно видеть, что при натуральных эмоциональных реакциях в процессе перестройки нейрохимических свойств вовлекается значительно большее число нейронов. Изменения химической чувствительности к НА были обнаружены в 39% случаев у нейронов ВМГ при электрокожном раздражении и в 32% случаев у нейронов РФСМ при стимуляции отрицательных эмоциогенных зон мозга. На фоне действия АТ изменения химической чувствительности были зарегистрированы в 18,5% случаев.

Очевидно, реорганизация нейрохимических свойств нейронов эмоциогенных зон мозга при отрицательных эмоциональных реакциях определяется комплексом факторов, среди которых АТ не принадлежит ключевая роль.

Литература

1. Алликметс Л.Х. Влияние дофамин-, адрен- и серотонинергических веществ на холинергические эмоциональные реакции гипоталамического происхождения. - Журн. высш. нерв. деят. , 1972, 22, 3, 597-603.

2. Вальдман А.В. Психофармакологическая регуляция эмоционального стресса.-В сб.: Актуальные проблемы стресса. Штутгарт, 1976, 34-44.
3. Судаков К.В., Шерстнев В.В., Осиповский С.А. Прямое действие ангиотензина-11 на центральные нейроны.Бюлл.эксп. биол.и мед., 1977, 82, 8, 899-902.
4. Матов Е.А., Лаврова Е.В., Полесская М.М. Нейрохимические свойства нейрона эмоциогенных зон мозга.-В сб.: Системные свойства тканевых организаций, 1977, 251-252.
5. Матов Е.А. Биологически активные вещества в структуре эмоционального возбуждения. Матер. I советско-финского симп. Нейромедиаторы и механизм действия психотропных и сердечно-сосудистых веществ, 1979, 29.
6. Vaseq Z., Braveny P. Effect of angiotensin 11 on blood pressure and on microvascular beds in mesentery, skin and skeletal muscle of the rat. "Microvasc. Res.", 1978, 16, 1, 43-50.

ВЛИЯНИЕ ХОЛИНОМИМЕТИЧЕСКОГО ВЕЩЕСТВА АЦЕКЛИДИНА В ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ И ТОКСИЧЕСКИХ ДОЗАХ НА ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ КОРОВ И БРОЙЛЕРОВ

Э.Э. Юриссон

Эстонская сельскохозяйственная академия, г.Тарту

Целью наших исследований было установить у относительно высокопродуктивных коров и бройлеров нормальные наиболее важные биохимические показатели крови, а также влияние холиномиметического вещества ацеклидина на эти показатели. Опыты были проведены в молочном комплексе колхоза "Вайке-Маарья". В опыты были взяты 32 коровы эстонской красной породы и 46 бройлеров. Подопытным коровам вводили подкожно ацеклидин в терапевтической дозе 0,08 г на животное и бройлерам — в токсической дозе 0,02 г/кг массы тела.

Было выяснено, что у коров среднее содержание гемоглобина равно $10,3 \pm 0,4$ г% мл и у бройлеров — $7,8 \pm 1$ г%. Ацеклидин вызывает падение содержания гемоглобина у бройлеров на 10,3% и повышение у коров — на 9,4%. Среднее содержание сахара у коров равно $44,7 \pm 1,5$ мг%. У бройлеров нормальное содержание сахара примерно в 3–4 раза больше (в среднем 160 ± 38 мг%). Под влиянием ацеклидина было установлено сравнительно большое повышение содержания сахара в сыворотке крови у бройлеров (на 54%). Нормальное содержание общего белка в сыворотке крови коров равно $7,7 \pm 0,4$ г%, а среднее содержание общего белка в сыворотке крови бройлеров значительно меньше ($5,0 \pm 0,8$ г%). Под влиянием ацеклидина содержание белка в сыворотке крови коров и бройлеров повышалось незначительно.

Для оценки кислотно-щелочного равновесия крови мы изменяли показатели pH, pCO_2 и СБ. По литературным данным, нормальный pH крови коров равен 7,35–7,45. Наши данные показывают, что у бройлеров в венозной крови pH составлял $7,35 \pm 0,04$. У коров показатель pH был $7,400 \pm 0,019$. Под влиянием ацеклидина этот показатель снижался. Особенно сильным было снижение у бройлеров ($7,06 \pm 0,002$). Исходная величина pCO_2 венозной крови коров была $44,6 \pm 2,8$ мм рт. ст. Нормальным показателем pCO_2 крови бройлеров было $36,5 \pm 7,4$ мм рт. ст., под влиянием ацеклидина отмечалось понижение этого показателя у птиц — на 7% и у коров — на 18,2%. Средний показатель стандартного бикарбоната (СБ) крови коров равен $26,2 \pm 0,8$ мэкв/л. У бройлеров средние показатели были значительно ниже — $18,8 \pm 1,1$ мэкв/л. Под влиянием ацеклидина показатель СБ значительно уменьшился: у коров — на 20,3% и у бройлеров — на 24%.

Изучение содержания электролитов в сыворотке крови показало, что среднее содержание кальция в сыворотке крови коров составляло $9,6 \pm 0,31$ мг%, а у бройлеров — $11,4 \pm 0,9$ мг%. Под влиянием ацеклидина уровень кальция у коров повысился на 9% и у бройлеров — на 7%. Среднее содержание натрия в сыворотке крови коров составляло $333 \pm 4,5$ мг%, а у бройлеров — $347 \pm 8,5$ мг%. У коров содержание натрия под

действием ацеклидина снизилось на 10%. Среднее содержание калия в сыворотке крови коров равно $18,5 \pm 1,1$ мг%, а у бройлеров оно значительно больше ($31,0 \pm 4,4$ мг%). У коров под влиянием ацеклидина содержание калия значительно уменьшилось (на 24,4%). Нормальное содержание хлора в сыворотке крови коров равно 344 ± 5 мг%, содержание хлора в сыворотке крови бройлеров — значительно выше (425 ± 15 мг%), под влиянием же ацеклидина у птиц снижение составляло 6,2%.

По данным литературы, содержание неорганического фосфора в сыворотке крови коров составляет 4–6 мг%. Полученные нами показатели несколько выше (6,9 мг%). При применении ацеклидина было у бройлеров установлено повышение содержания неорганического фосфора на 10,5%.

Полученные данные показывают, что в составе биохимических показателей ацеклидин в терапевтических дозах (опыты на коровах) существенных изменений не вызывает. Под действием токсических доз ацеклидин (опыты на бройлерах) в крови резко увеличивает содержание сахара и вызывает ацидоз.

А в т о р с к и й у к а з а т е л ь

ААДАМСОУ А.М.	3	ГАЙДАЛИС П.Г.	79, 135
АБРАМЕЦ И.И.	5	ГАЛУСТЯН Г.Э.	66
АВРУЦКИ Г.Я.	6	ГАРИБОВА Т.Л.	75
АТАН Т.К.	61	ГЕРМАНЕ С.К.	20, 81, 121, 129
АЙРАПЕГЯНЦ М.Г.	62	ГИЛЕВ А.П.	129
АЛЕКСАНДРОВСКИЙ Ю.А.	64	ГРАУДЫНЯ З.Я.	21
АЛЕНИЧЕВА Е.А.	125	ДАЛБЕРГ И.Э.	81
АЛЬПЕРИНА Е.Л.	123	ДАМБИТЕ Г.Р.	146
АЛЛИКМЕТС Л.Х.	8, 19, 26, 96	ДЕВОЙНО Л.В.	123
АНДРЕЕВ Б.В.	66	ДМИТРИЕВ А.В.	82
АНДРЕЗИНЯ Р.А.	21	ДМИТРИЕВА Л.Л.	110
АНОХИНА И.П.	13	ДОЛЖЕНКО А.Т.	124
АРТКХ М.А.	125	ДОНАТ Ф.	121
БАЖАНОВ Н.О.	14	ДЬЯКОВА С.Д.	62
БАЛТКАЙС Я.Я.	146, 152	ЖАРКОВСКИЙ А.М.	23, 26, 117
БАРКОВ Н.К.	68	ЗАЙКОННИКОВА И.В.	87
БЕЛЯЕВ Б.С.	16	ЗАЙЦЕВ А.А.	82
БЕРЗИНЯ Д.А.	115	ЗАКУСОВ В.В.	84
БОРИСОВА К.Е.	46	ЗВАРТАУ Э.Э.	86
БРИЕДЕ Я.Л.	20, 81	ЗИЛОВ В.Г.	126
БРИЦЕ М.А.	125	ЗИМАКОВА И.Е.	87
БУДНИКАС В.А.	69	ИВАНОВА А.С.	133
БЫКОВА Е.В.	158	ИВАНОВА Е.А.	88
ВАЛЬДМАН А.В.	71	ИГНАТЕНКО Ф.Д.	126
ВАСАР В.Э.	49	ИГНАТОВ Ю.Д.	66, 82
ВАСАР Э.Э.	3, 99, 117	ИЛЬЮЧЕНОК Р.Ю.	128
ВАСИЛЬЕВ А.Е.	35	ИНДУЛЕН Ю.И.	156
ВАСИЛЬЕВ Ю.Н.	61	КАРЕЛСОН Э.И.	28
ВЕСЕЛОВ И.А.	156	КАРПОВ А.М.	87
ВЕСЕЛЮНЕНЕ М.А.	75	КИМЕНИС А.А.	115
ВИТОЛИНЯ Р.О.	18	КЛУША В.Е.	139
ВОЛЬБЕКАС В.Ю.	19, 119	КЛЯЙНРОК З.	26
ВОРОНИНА Т.А.	75	КОЖУХОВ А.Н.	129
ВАРЕ Х.Я.	76	КОЗЛОВСКАЯ М.М.	89

КОЗУЛЯ В.Г. 16
 КОМИССАРОВ И.В. 5
 КРИМА М.М. 121
 КРЫЛОВ С.С. 131, 133
 КУДРИН В.С. 35
 КУЗНЕЦОВА Е.А. 35
 КУКАЙН Э.М. 30
 КУМЕРОВА А.О. 135
 КУПЧА Б.А. 21
 ЛАВРИНОВИЧ Э.С. 81
 ЛАПИН И.П. 90
 ЛИДЕМАН Р.Р. 32
 ЛИЙВАМЯГИ Ю.А. 33
 ЛООГА Р.Ю. 137
 ЛОСЕВ С.С. 133
 МАЧУЛА А.И. 68
 МЕДВЕДКОВА Т.Г. 87
 МЕЛЗОВС М.Я. 146, 147
 МЕХИЛАНЕ Л.С. 41, 92
 МИКАЖАН В.Д. 146, 153
 МИЛЯУСКАС Р. 138
 МИНДЖЕВА М.Ф. 35
 МИНСКЕР Э.И. 36
 МИХАЙЛОВА Н.М. 16
 МИХЕЛЬСОН А.О. 33
 МИЦКЕНЕ В. 138
 МИЦКИС А.М. 19, 105
 МОШКАЛОВА Л.Г. 133
 МУЦЕНИЦЕ Р.К. 139
 НИКИТИНА З.С. 66
 НУЛЛЕР Ю.Л. 94
 НУРК А.М. 23, 96
 НУРМАНД Л.Б. 41, 90
 ОТТЕР М.Я. 44, 99, 141, 148
 ОСТРОВСКАЯ Р.У. 101
 ПАНТЕЛЕЕВА Г.П. 46
 ПАЮ К.Л. 144

ПОШИВАЛОВ В.П. 103
 ПУРВИНЫ И.В. 146, 153
 ПУРВИНЯ С.П. 146
 РАЕВСКИЙ К.С. 35, 104
 РАНК А.В. 147
 РАЯВЭЭ О.Л. 148
 РИИВЕС Д.Т. 137
 РИМШЕНЕ Г.М. 105
 РУБЕНИС И.А. 20
 РЫЖОВ И.В. 106
 РЯГО Л.К. 108
 СААРМА М.М. 49
 СААРМА В.М. 47, 49
 САЛЯЕВ В.Н. 14
 СВИРСКИС Ш.В. 30, 139
 СЕМЕНОВ Е.В. 131
 СКУТЕЛИС А.П. 135, 153
 СТЭНЛИ М. 10, 96
 ТООМАСПОЗГ Л.Ю. 53, 55
 ТООМЛА О.Х. 53, 55
 ТЯХЕПЫЛЬД Л.Я. 28
 ФАТЕЕВ В.А. 147, 152
 ФРЕЙМАНЕ З.Р. 147
 ХИНРИКУС Т.Х. 148
 ЦАРЕВА Т.А. 111
 ЦАУНЭ М.К. 57
 ЦУЦУЛЬКОВСКАЯ М.Я. 46
 ЦЫРЛИН В.А. 82
 ЧУДНОВСКИЙ В.С. 87
 ШУСТЕРС Я.Я. 146, 153
 ШЕЛКУНОВ Е.Л. 110
 ЭРЕНШТЕЙН М.Л. 156
 ЮМАТОВ Е.А. 158
 ЮРИССОН С.М. 58
 ЮРИССОН Э.Э. 160
 ЯНКОВСКИС С.К. 153

СОДЕРЖАНИЕ

I. МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ НЕЙРОЛЕПТИКОВ

I.	Аадамсоз А.М., Васар Э.Э. Влияние однократного введения апоморфина на больных психозами	3
2.	Абрамец И.И., Комиссаров И.В. Соотношение адренэ- и дофаминолитической активности нейролептиков в опн-тах на изолированном спинном мозге крыс	5
3.	Авруцкий Г.Я. Принципы современной рациональной психофармакотерапии	6
4.	Алликметс Л.Х. Исследования механизма действия нейролептиков	8
5.	Алликметс Л.Х., Стэнли М. Действие метаболитов до-фамина, норадреналина и серотонина при их введении в хвостатое ядро и желудочки мозга на моторику крыс	10
6.	Анохина И.П. Психофармакологические аспекты патогене-за реактивных депрессий	13
7.	Бажанов Н.О., Салеев В.Н. Влияние психотропных средств на процессы развития искусственной гипо-термии	14
8.	Беляев Б.С., Козля В.Г., Михайлова Н.М. Сравните-льная эффективность корректоров кратковременного и ретардированного действия при нейролептической терапии	16
9.	Виталина Р.О. Некоторые результаты фармакологичес-кого исследования нейролептика I-34-(4-фторфенил)-4-гидроксипутил 3-4-(индолил-3 ^I)-I,2,5,6-тетрагидропиридина	18
10.	Вольбас В.Ю., Мицкис А.М. Электроэнцефалографичес-кое отражение взаимодействия димедрола, галоперидо-ла и резерпина с атропином	19
II.	Германе С.К., Бриедэ Я.Л., Рубенис И.А. Эксперимен-тальные данные о нейротропных свойствах бенперидо-ла	20

12. Граудиня Э.Я., Андрезиня Р.А., Купча Б.А. Применение парацетама при побочных явлениях и осложнениях нейролептической терапии.	21
13. Карковский А.М., Нурк А.М. Изменение чувствительности рецепторов в результате хронического введения дофаминомиметиков.	23
14. Карковский А.М., Алликметс Л.Л., Кляйнрок З. Фармакологический анализ влияния гомованилиновой кислоты на поведение крыс.	26
15. Карелсон Э.И., Тяхепылд Л.Я. Действие левомепромазина и галоперидола на активность Na, K-АТФазы в различных частях мозга.	28
16. Кукайн Э.М., Свирскис Ш.В. Антитела к дофамину как инструмент для исследования механизмов центрального действия тиролиберина.	30
17. Лидеман Р.Р. О вовлечении системы эндогенных опиатов в патогенез психозов и МДП.	32
18. Лийвамяги Ю.А. Сравнительная клинко-физиологическая характеристика исходного состояния больных параноидной психозом с хорошим и неблагоприятным эффектом нейролептической терапии.	33
19. Минеева М.Ф., Кудрин В.С., Кузнецова Е.А., Раевский К.С., Васильев А.Е. Механизм действия фторфеназина на тирозингидроксилазу мозга.	35
20. Минскер Э.И. Исследование предикции терапевтической эффективности в рамках различных клинко-фармакокинетических программ.	36
21. Михельсон А.О. Действие курса лечения триседилом, трифтазином и инсулином на ассоциативные процессы больных параноидной психозом.	38
22. Нурманд Л.Б., Мехилаане Л.С. Индивидуальные особенности фармакокинетических свойств психических больных.	41

23. Оттер М.Я. Взаимосвязь между физиологическими колебаниями содержания моноаминов в мозге белых крыс и действием нейролептиков.	44
24. Пантелеева Г.П., Цуцульковская М.Я., Борисова К.Б. О влиянии психотропных средств на изменение личности при шизофрении.	46
25. Саарма Ю.М. Тартуский комплекс методик изучения действия психотропных препаратов на кортикальные функции человека.	47
26. Саарма Ю.М., Саарма М.М., Васар В.Э. Особенности действия имипрамина при внутривенном введении у депрессивных больных.	49
27. Тоомаспоег Л.Ю., Тоомла О.Х. Динамика содержания сыворотных иммуноглобулинов у больных шизофренией под воздействием инсулинотерапии.	53
28. Тоомла О.Х., Тоомаспоег Л.Ю. Эффект лечебного курса галоперидола на содержание сыворотных иммуноглобулинов у больных шизофренией.	55
29. Цаунэ М.К. Ремиссии при рекуррентной шизофрении в эре психофармакотерапии и до нее (по данным эпидемиологического исследования).....	57
30. Юриссон С.М. Влияние дофаминергических веществ на гладкие мышцы.	58

II. МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ ТРАНКВИЛИЗАТОРОВ

31. Аган Т.К. Действие однократных доз психотропных веществ на некоторые функции памяти здоровых лиц	61
32. Айрапетянц М.Г., Дьякова С.Д. Эффекты хронического применения седуксена в разных дозах у собак..	62
33. Александровский Ю.А. О комбинированном применении транквилизаторов и психостимуляторов при лечении пограничных форм невро-психических расстройств.	64

34. Андреев Б.В., Васильев Ю.Н., Галустьян Г.Э., Игнатов Ю.Д., Никитина З.С. О ГАМК-ергических механизмах седативного и анксиолитического эффектов диазепама. 66
35. Барков Н.К., Мачула А.И. Зрительная дискриминация у животных в условиях действия транквилизаторов. 68
36. Будникас В.А. Влияние транквилизаторов на умственную работоспособность, скорость переработки информации и переключение внимания человека.... 69
37. Вальдман А.В. Психофизиологический и нейрохимический анализ действия диазепама на системы подкрепления. 71
38. Веселюнене М.А. Изменения постоянного потенциала мозга кроликов при действии седуксена и сомбревина. 73
39. Воронина Т.А., Гарибова Т.Л. Характеристика и нейромедиаторные механизмы "синдрома отдачи", возникающего после прекращения длительного введения бензодиазепинов. 75
40. Варе Х.Я. Влияние нейромедиаторной активности на функцию памяти и ассоциации у алкоголиков... 76
41. Гайдялис П.Г. Острая противовоспалительная активность производных индометацина при их совместном применении с нейролептиками. 79
42. Германе С.К., Лавринович Э.С., Бриде Я.Л., Далберг И.Э. 2-(изоксазол-5)бензамиды - новая группа транквилизаторов. 81
43. Дмитриев А.В., Зайцев А.А., Игнатов Ю.Д., Цирлин В.А. Экспериментальное исследование стресс-протективного действия транквилизаторов в условиях эмоционального стресса болевого генеза.... 82

44. Закусов В.В. Нейромедиаторный компонент в механизме анальгетического действия морфина.	84
45. Звартау Э.Э. Системы подкрепления и лекарственная зависимость.	86
46. Зимакова И.Е., Заиконникова И.В., Медведкова Т.Г. Чудновский В.С., Карпов А.М. Влияние мебикара на биоэлектрическую активность различных структур мозга кроликов.	87
47. Иванова Е.А. Взаимодействие ГАМК и ГОМК с л-кину- ренином и хинолиновой кислоты.	88
48. Козловская М.М. Взаимосвязь между транквилизиру- щим действием феназепама и его влиянием на подкреп- ляющие системы мозга.	89
49. Лапин И.П. Ослабление л-глицином возбуждающего и судорожного эффектов л-кинурина	90
50. Мехилане Л.С. Опыт дифференцированной фармако- терапии больных неврозами.	92
51. Нуллер Ю.Л. Некоторые механизмы анксиолитического действия транквилизаторов и их применение для ле- чения психозов.	94
52. Нурк А.М., Алликметс Л.Х., Станли М. Синдром от- мены морфина у крыс и действие хронического введе- ния лития.	96
53. Нурманд Л.Б., Оттер М.Я., Васар Э.Э. Действие не- которых производных бензодиазепина на поведение животных и активность нейромедиаторных систем моз- га.	99
54. Островская Р.У. Роль постсинаптического ГАМК-арги- ческого компонента в регуляции транквилизирующего эффекта нейротропных средств.	101
55. Пошивалов В.П. Этологический анализ действия ней- ролептиков и транквилизаторов на внутривидовое по- ведение изолированных мышей.	103

56. Раевский К.С. Нейрохимические подходы к изучению ГАМК-ергических веществ.	104
57. Римшене Г.М., Мицкис А.М. Взаимодействие больших доз седуксена с физостигмием. Данные средней частоты экстремумов электрокортикограммы кролика.	105
58. Рыжов И.В. О противосудорожном действии производных гамма-аминомасляной кислоты.	106
59. Ряго Л.К. Возможное участие ГАМК-ергической системы в поведенческих эффектах производных ГАМК.	108
60. Щелкунов Е.Л., Дмитриева Л.Л. Серотонинергические процессы, аминокислоты триптофан и 5-окситриптофан и эмоциональные реакции мышей на электроболе-вое раздражение.	110
61. Царева Т.А. Влияние кремнийорганических производных альфа-пирролидона на поведение животных.	111

III. ИЗУЧЕНИЕ РАЗНЫХ НЕЙРОТРОПНЫХ СРЕДСТВ

62. Берзиня Д.А., Кименис А.А. Влияние мидантана и ремантадина на высвобождение и захват норадреналина.	115
63. Васар Э.Э., Жарковский А.М. Анализ механизмов поведенческих эффектов апоморфина.	117
64. Вольбекас В.Ю. Количественная оценка ЭКоГ изменений при возбуждении катехоламин- и холинергических систем.	119
65. Германе С.К., Крима М.М. Нейротропная активность глудантана в эксперименте.	121
66. Девойно Л.В., Альперина Е.Л. Взаимодействие центральных дофаминергических и серотонинергических систем в регуляции иммунных реакций.	123
67. Долженко А.Т., Донат Ф. Влияние антидепрессантов на высвобождение норадреналина срезами мозга крыс	124

68. Игнатенко Ф.Д., Аленичева Е.А., Артох М.А., Брице М.А. Влияние инозина на центральную нервную систему.	I25
69. Зилов В.Г. Фармакологический анализ нейрехимических механизмов пищевой и оборонительной мотивации.	I26
70. Ильиченок Р.Ю. Фармакологические аспекты регуляции памяти.	I28
71. Кожухов А.Н., Германе С.К., Гилев А.П. Выявление структурных элементов фторафура, ответственных за его нейротропное действие.	I29
72. Крылов С.С., Семенов Е.В. Роль ионов Ca^{2+} в механизме пресинаптического действия амизила.	I31
73. Крылов С.С., Иванова А.С., Лосев С.С., Мошкалова Л.Г. Центральные эффекты и фармакокинетика адреноблокаторов пирроксана и бутироксана.	I33
74. Кумерова А.О., Скутелис А.П., Гайдялис П.Г. Антиокислительная активность нестероидных противовоспалительных средств.	I35
75. Лоога Р.Ю., Ривес Д.Т. Изменения легочного кровообращения при действии этилового алкоголя.	I37
76. Милаускас Р., Мицкене В. Определение спектра высоких частот ЭКГ во время действия α -амфетамина, физостигмина, атропина и тиопентала.	I38
77. Муценице Р.К., Свирскис Ш.В., Клуша В.Е. О корреляции между содержанием биогенных моноаминов мозга и поведением, вызванным с-концевыми трипептидами гормонов.	I39
78. Оттер М.Я. Годовая динамика содержания моноаминов в мозге лабораторных животных.	I41
79. Паю К.Л. Изменения реологических свойств крови при острой интоксикации этиловым алкоголем.	I44

80. Пурвиньш И.В., Микажан В.Д., Шустер Я.Я., Мелзобс М.Я., Пурвия С.П., Балткайс Я.Я., Дамбите Г.Р. Психотропное действие клофелина и изоглаукона при их применении в виде глазных капель...	I46
81. Ранк А.В., Фатеев В.А., Фреймане З.Р., Мелзобс М.Я. Влияние 2-карбамоилазиридина на центральную нервную систему.	I47
82. Раявзэ О.Л., Хинрикус Т.Х., Оттер М.Я. Действие нафксина на моноаминергические системы мозга...	I48
83. Фатеев В.А., Балткайс Я.Я. Влияние однократного и повторного введения трициклических антидепрессантов на центральный эффект клонидина.	I52
84. Шустерс Я.Я., Янковскис С.К., Скутелис А.П., Микажан В.Д., Пурвиньш И.В. Потенцирование нейротропной активности ксикаина водорастворимыми полимерами.	I53
85. Эренштейн М.Л., Индулен Ю.И., Веселов И.А., Микажан В.Д. Использование мини "Искра I256" для решения задач молекулярной фармакологии	I56
86. Юматов Е.А., Быкова Е.В. Микроинофоретический анализ действия ангиотензина-11 на химическую чувствительность к норадреналину нейронов медиального гипоталамуса крысы.	I58
87. Юриссон Э.Э. Влияние холиномиметического вещества ацеклидина в терапевтических и токсических дозах на показатели крови коров и бройлеров....	I60
А в т о р с к и й у к а з а т е л ь	I63

CONTENTS

I THE MECHANISM OF ACTION AND THE USE OF NEUROLEPTICS

1. A. Adamssoo and E. Vasar: The action of single administration of apomorphine in schizophrenics.....	3
2. I. I. Abramets, I. V. Komissarov: Interaction between adreno- and dopaminolytic effects of neuroleptics in the experiments on an isolated rat spinal cord..	5
3. G. I. Avrutski: Principles of the modern rational psychopharmacotherapy.....	6
4. L. H. Allikmets: Investigation of the mechanism of action of neuroleptics.....	8
5. L. H. Allikmete, M. Stanley: Effects of dopamine, norepinephrine and 5 - hydroxytryptamine metabolites on a rat motor activity as a result of microinjection into the nucleus coudatus and lateral ventricle.....	10
6. I. P. Anokhina: Psychopharmacological aspects of pathogenesis of reactive depressions.....	13
7. N. O. Bajanov, V. N. Salyaev: Influence of psychotropic drugs on the development of artificial hypothermia.....	14
8. B. S. Beljaev, V. B. Kotulja, N. M. Mihailova: The comparative effectiveness of short and long-acting correctors under the neuroleptic therapy.....	16
9. H. O. Vitolina: Some results of the pharmacological investigation of 1-/4- (4-fluorophenyl) - 4 - hydroxygutyl) - 4 - (indolyl - 3') - 1, 2, 5, 6 - tetrahydropyridine a neuroleptic compound.....	18
10. V. J. Volbekas: Quantitative evaluation of ECoG changes induced by catecholamine- and cholinergic systems.....	19
11. S. K. Germane, J. L. Briede, I. A. Rubenis: Experimental data on neurotropic properties of benperidol.....	20

12. Z.I.Graudina, R.A.Andrezina, B.A.Kupcha: Uee of piracetam on side effects and complications in neuroleptic drug therapy.....	21
13. A.M.Zarkovsky, A.M.Nurk: Change in the receptor sensitivity during chronic dopaminomimetic treat- ment.....	23
14. A.M.Zarkovsky, L.R.Allikmets, Z.Kleinrok: Phar- macological analysis of the actions of homovanil- lic acid on rat behaviour.....	26
15. B.J.Karelson, L.J.Tähepöld: The effect of levo- mepromazine and haloperidol on brain Na, K-APT- ase activity in several brain regions.....	28
16. E.M.Kukaine, Sh.V.Svirskis: Dopamine antibodies as investigation tools of the central effects of thyreoliberine.....	30
17. R.H.Liedeman: Endogenous opiate system in the schizophrenic and MDP pathogenesis.....	32
18. J.Liivamägi: Clinical-physiological characteris- tics of initial state of paranoid schizophrenics with good and moderate outcome of neuroleptic treatment.....	33
19. M.F.Mineyeva, V.S.Kudrin, E.A.Kuznetsova, K.S.Ra- yevaky, A.E.Vasiljev: The mechanism of action of fluphenazine on brain tyrosine hydroxylase.....	35
20. E.I.Minsker: The prediction of therapeutic affi- cacy by various clinico-pharmacokinetic program- mes.....	36
21. A.Michelson: The effect of trisedyl, triptazine and insulin upon association activity of paranoid schizophrenics.....	38
22. L.B.Nurmand, L.S.Mehilane: Individual variations of pharmacokinetic properties in psychiatric pa- tients.....	41
23. M.Y.Otter: The correlation between physiological variation of monoamines in brain of rat and the effect of neuroleptics.....	44

24. G.P.Panteleeva, M.J.Tsutsulkowskaja, K.E.Borisova: The influence of psychotropic drugs on the change of personality in schizophrenics.....	46
25. J.Saarma: Tartu test battery for investigating the action of psychotropic drugs upon cortical functions in man.....	47
26. J.Saarma, M.Saarma and V.Vasar: Differentiated action of imipramine administered by means of intravenous drop-infusion.....	49
27. L.Toomaspoeg, O.Toomla: Dynamics of serum immunoglobulins' level in schizophrenics under insulin treatment.....	53
28. O.Toomla, L.Toomaspoeg: Effect of haloperidol treatment upon serum immunoglobulins level in schizophrenics.....	55
29. M.K.Tsaune: Remissions of recurrent schizophrenia in the era of psychopharmacotherapy and before it (based on the data of the results of epidemiological investigations)	57
30. S.M.Jürisson: Action of dopaminergic drugs on the smooth muscle.....	58

II THE MECHANISM OF ACTION AND THE USE OF TRANQUILIZERS

31. T.Agan: The effect of psychotropic drugs in single doses upon some memory functions in healthy persons.	61
32. M.G.Airapetyants, S.D.Dyakova: The effects of chronic administration of seduxen in dogs.....	62
33. U.A.Aleksandrovsky: Combine employment of tranquilizers and psychostimulants in the treatment of neurosis.....	64
34. B.V.Andreev, Y.N.Vassiljev, G.E.Galustjan, Y.D.Ignatov Z.S.Nikitina: On the GABA-ergic mechanisms of sedative and anxiolytic effects of diazepam.....	66

35. M.K.Barkov, A.I.Matchula: The optic discrimination in animals use of tranquilizers.....	68
36. V.A.Budnikas: The effect of tranquilizers on mental efficiency, velocity of information transfer and changeover of attention.....	69
37. A.V.Valdman: The psychophysiological and neurochemical analysis of the effect of diazepam on the reinforcement systems.....	71
38. M.A.Veséliunienė: Changes of the rabbit brain steady potential during seduxen and sombrevin action.....	73
39. T.A.Voronina, T.L.Garibova: The characteristics of neuromediator mechanisms of withdrawal syndrome after long-term benzodiazepines treatment...	75
40. H.Vare: The influence of neurotransmitter activity upon memory and association functions in alcoholics.....	76
41. P.G.Gaidjalis: Acute antiinflammatory activity of the indomethacin derivatives in their combined use with neuroleptics.....	79
42. S.K.Germane, E.S.Lavrinovics, J.K.Briede, I.E.Dalberga: 2 - (Isoxazolyl - 5) benzamides - a new group of tranquilizers.....	81
43. A.V.Dmitriev: The experimental study of the tranquilizers stressprotective effect in the nociceptive emotional stress condition.....	82
44. V.V.Zakusov: The Neurotransmitter component in the mechanism of analgetic action of morphine....	84
45. E.E.Zvartau: Systems of reinforcement and drug dependence.....	86
46. I.E.Zimakova, Y.A.Zaikonnikova, T.G.Medvedkova, V.C.Mudrovski, A.M.Karpov: The actions of mebicar on the bioelectric activity of rabbit brain..	87

47. E.A.Ivanova: Interactions of GABA and sodium hydroxybutyrate with L-kynurenine and hinolinic acid..	88
48. M.M.Kozlovskaja: Interrelationships between phenazepam tranquilizing effect and its actions on brain reinforcing systems.....	89
49. I.P.Lapin: Attenuation by L-glycine stimulant and convulsant effects of l-kynurenine.....	90
50. L.Mehilane: Experience with differentiated anxiolytic pharmacotherapy in neurotics.....	92
51. L.Nuller: Some mechanisms of the anxiolytic action of tranquilizers and their use in the treatment of psychoses.....	94
52. A.M.Nurk: Morphine abstinence syndrome in rats and actions of chronic lithium treatment.....	96
53. L.B.Nurmand, M.J.Otter, E.B.Vasar: The effect of some benzodiazepine derivatives on behaviour and activity of brain neuromediator systems.....	99
54. R.U.Ostrovskaya: Predominance of postsynaptic GABA-ergic component in the activity of some tranquilizers.....	101
55. V.P.Poshivalov: Ethological analysis of the effects of neuroleptics and tranquilizers in isolated mice..	103
56. K.S.Rayevsky: Neurochemical approaches to the study of GABA-ergic drugs.....	104
57. G.M.Rimšiene and A.Mickis: Interaction of high doses of seduxen with physostigmine . Findings in the mean frequency of rabbit ECoG extrema.....	105
58. I.V.Ryzov: Anticonvulsant action of gamma-amino-butyric acid derivatives.....	106
59. L.K.Rägo: The possible involvement of GABA-ergic system in behavioural effects of some GABA derivatives.....	109

60. E.L.Schelkunov, L.L.Dimitrieva: Serotonergic processes, aminoacids, tryptophan and 5-hydroxytryptophan and emotional reactions in mice on electroshock..... 110
61. T.A.Tsareva: Action of silicon organic derivatives of alfa-pyrrolidone on rat behaviour..... 111

III INVESTIGATIONS OF VARIOUS NEUROTROPIC DRUGS

62. D.A.Berzina, A.A.Kimenis: Influence of midantan and remantadine on release and uptake of noradrenaline..... 115
63. E.E.Vasar, A.M.Zarkovsky: Analysis of behavioural effects of apomorphine..... 117
64. V.J.Volbekas, A.M.Wickis: Electrocardiographic reflection of interactions between dimedrol, haloperidol, reserpine and atropine..... 119
65. S.K.Germane, M.M.Krima: Experimental evidence of neurotropic properties of gludantan..... 121
66. L.B.Devoino, E.L.Alperina: Interaction between dopaminergic and serotoninerpic systems in the regulation of immune reactions..... 123
67. A.T.Dolzhenko, F.Donat: Influence of antidepressant drugs on the release of noradrenaline from rat brain slices..... 124
68. F.D.Ignatenko, E.A.Alenitcheva, M.A.Arthuch, M.A.Brice: Effect of inosine on the central nervous system..... 125
69. V.G.Zilov: Pharmacological analysis of neurochemical mechanisms of feeding and escape motivations 126
70. R.Y.Iljutschenok: Pharmacological aspects of the memory regulation..... 128

71. A.N.Kozhukhov, S.K.Germane, A.P.Gilev: Elucidation of ftorafur structural elements responsible for its neurotropic activity.....	129
72. S.S.Krylov, E.V.Semenov: Involvement of cations in presynaptic mechanism of action of amizyle...	131
73. S.S.Krylov, A.S.Ivanova, S.S.Losev, L.G.Moshkalova: Central effects and pharmacokinetic properties of adrenoblockers - preoxane and butyroxane.....	133
74. A.O.Kumerova, A.P.Skutelis, P.G.Gaidjalis: Antioxydant actions of nonsteroid antiinflammatory drugs.....	135
75. R.J.Looga, D.T.Reeves: Effect of ethyl alcohol on pulmonary circulation.....	137
76. R.Miliauskas and V.Mickienė: Determination of <u>high</u> high frequency spectrum of ECoG during the action of d-amphetamine, physostigmine, atropine and thiopental.....	138
77. R.K.Muceniece, Sh.V.Svirskis, V.J.Klusha: Correlation between brain biogenic monoamine content and hormonal c-terminal tripeptide evoked behaviour.....	139
78. M.Y.Otter: Annual variation in the brain monoamine concentration in laboratory animals.....	141
79. K.L.Paju: Acute effect of ethyl alcohol on the rheological characteristics of blood.....	144
80. I.V.Purvinsh, V.D.Mikazhan, J.J.Shusters, M.J.Melzobs, C.P.Purvinya, J.J.Baltkays, G.R.Dambite: Psychotropic effects of topically applied clopheline and isoglaucine.....	146
81. A.V.Ranks, V.A.Fateyev, Z.R.Freimane, M.J.Melzobs: Effect of 2-karbamoilaziridine on central nervous system.....	147

82. O.L.Rajavee, T.H.Hinrikus and M.Y.Otter: Action of
nayaxine on monoaminergic systems of brain..... 148
83. V.A.Fateyev, Y.Y.Baltkajs: Effect of single and
repeated tricyclic antidepressant administration
on the central action of clonidine..... 152
84. J.J.Shysters, S.K.Yankovskis, A.P.Skutelis, V.D.
Mikazhan, I.V.Purvinsh: Potentiation of neurotro-
pic action of xylocaine by aqueous soluting po-
lymera..... 153
85. M.L.Erenstein, J.I.Indulen, I.A.Veselov, V.D.Mika-
zhan: Use of mini-computer "Iskra-1256" in the
tasks of molecular pharmacology..... 156
86. E.A.Yumatov, E.V.Bikova: Microiontophoretical
analysis of angiotensin effects on chemical seniti-
vity to moradrenaline of the medial hypothalamic
neurons in rats..... 158
87. E.Jürisson: Effects of cholinomimetic drug acce-
lidine in therapeutic and toxic doses on blood in
cows, broiler chicks..... 160

ТЕЗИСЫ СОВЕЩАНИЯ ПО АКТУАЛЬНЫМ ПРОБЛЕМАМ НЕЙРО-
ПСИХОФАРМАКОЛОГИИ. На русском языке. Тартуский
государственный университет. ЭССР, г. Тарту, ул.
Кликооли, 18. Ответственный редактор Л.Тяхеппд.
Корректор В.Логинава. Сдано в печать 16.04.80.
Бумага печатная 30x42 1/4. Печ. листов 11,25
(условных 10,4). Учетно-издат. листов 8,94. Ти-
раж 500. МВ 01335. Типография ТТУ, ЭССР, г.Тар-
ту, ул. Пялсона, 14. Зак. № 500. Цена 60 коп.

60 коп.

